Über Umsetzungen vinyloger Carbonsäureamide mit Aldehyden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

—

Vorgelegt von

Gernot Willinger

aus Gottowitz/Reg.-Bez. Karlsbad

Marburg/Lahn 1968

—

E. Symon · Offset-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichsstr. 3

Über Umsetzungen vinyloger Carbonsäureamide mit Aldehyden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Gernot Willinger

aus Gottowitz/Reg.-Bez. Karlsbad

Marburg/Lahn 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 30.4.1968

Tag der mündlichen Prüfung am 18.5.1968

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Dimroth

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht (Theoretischer Teil)

		Seite
	Einleitung	7
I.	Umsetzungen phenyloger Carbonsäureamide mit Aldehyden	9
	1) mit Chloral zu N-Addukten	9
	a) Chlorierung der Hydroxylgruppe einer der Verbindungen	10
	b) Umsetzung der N-α-chlorierten Verbindung mit Phthalimidkalium zum Aminal	10
	2) mit Formaldehyd zu Aminalen	11
	a) Spaltung eines Aminals	16
	b) Synthese des bei der Spaltung erwarteten Carbonsäureamides	17
	c) Aufarbeitung des bei der Spaltung erhal= tenen Gemisches	18
	d) Synthesen, Isolierung und Strukturauf= klärung von Phenhomazinen	19
II.	Umsetzung phenyloger Carbonsäureamide mit Phenylisocyanat	23
III.	Umsetzung vinyloger Carbonsäureamide mit Phenylisocyanat	24
IV.	Umsetzungen vinyloger Carbonsäureamide mit Aldehyden	29
	A mit Chloral	
	1) Umsetzung primärer Amide mit Chloral	29
	a) Darstellung der N-Addukte	30
	b) Veresterung der N-Addukte	36

Seite

2) Umsetzung sekundärer Amide mit Chloral 40

a) Darstellung der α-C-Additionsprodukte 40

b) Veresterung an deren Hydroxylgruppe 41

3) Umsetzung am ß-C-Atom methylsubstituierter tertiärer Amide 45

a) Darstellung der Addukte an der Methyl= gruppe 45

b) Umsetzung der Addukte mit Phenyliso= cyanat zu Urethanen 48

c) Diskussion des Mechanismus der Addukt= bildung 51

B Umsetzung mit Formaldehyd und Benzaldehyd 52

1) Entstehung von Dihydropyridinen aus primären und sekundären Amiden 52

2) Herstellung von Bisverbindungen aus sekun= dären Amiden und Aldehyd 59

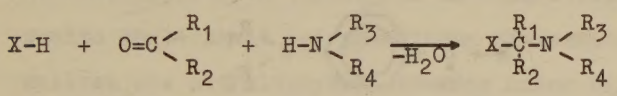
3) Herstellung einer N-Methylolverbindung aus einem sekundären Amid 63

a) Umsetzung derselben zum N-α-chlorierten vinylogen Carbonsäureamid 67

Zusammenfassung 70

Einleitung

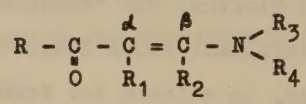
Die Kondensation CH-acider Verbindungen mit Formaldehyd und Aminen oder Ammoniak sowie die Kondensation der dabei entstehenden Basen mit weiteren CH-aciden Stoffen dient unter dem Namen "Mannich-Reaktion" in zunehmendem Maße zur Herstellung von Arzneimitteln, Produkten der Kunststoffindustrie und anderen auf herkömmlichen Wegen nur schwer zugänglichen Stoffen. Die "Mannich-Reaktion" stellt aber nur den Spezialfall eines äußerst vielseitigen Syntheseprinzips dar, in welchem der Formaldehyd praktisch durch jede andere Carbonylkomponente ersetzt werden kann, ebenso wie an Stelle der Amine unter anderen auch Amide verwendbar sind:



X = C,O,S,N,u.a.

Führt man die Reaktion so aus, daß man nur Amin oder Amid mit einer Carbonylkomponenten umsetzt, so entstehen, da X=N ist, unter bestimmten Bedingungen symmetrische Verbindungen, sogenannte Aminale oder N,N-Acetale.
Es ist aber auch möglich, insbesondere bei Umsetzungen mit Formaldehyd oder Chloral, die entsprechenden Primäraddukte, allgemein als N-α-Alkylolamine bzw. -amide bezeichnet, zu fassen.
Anknüpfend an Arbeiten von H. Böhme und Mitarbeitern über

Umsetzungen von Carbonsäureamiden mit Chloral bzw. Formaldehyd[1] wollte ich entsprechend das Verhalten von vinylogen Säureamiden untersuchen, die meines Wissens zu derartigen Reaktionen bislang noch nicht herangezogen worden waren, die aber vom pharmakologischen Standpunkt aus interessant sein mußten, da man hier bei einigen Substanzen eine Wirkung auf das autonome Nervensystem festgestellt hat, die sich in anhaltender Blutdrucksenkung u.ä. äußert[2]. Sie sind durch folgende allgemeine Formel charakterisiert (1):



(1)

Mit einbeziehen in meine Untersuchungen wollte ich auch einige leicht zugängliche phenyloge Säureamide (2):

(2)

---

1) H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden u. D. Schünemann, Chem. Ber. 92, 1599 (1959)
H. Böhme, A. Dick u. G. Driesen, Chem. Ber. 94, 1879 (1961)
H. Böhme, F. Eiden u. D. Schünemann, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 307 (1961)
H. Böhme, A. Dick u. G. Driesen, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 312 (1961)
H. Böhme, G. Driesen u. D. Schünemann, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 344 (1961)

2) G.P. Hager u. J.S. Hanker, J. Amer. pharmac. Assoc. 44, 138 (1955) ref. C.A. 50, 5563[a] (1956)

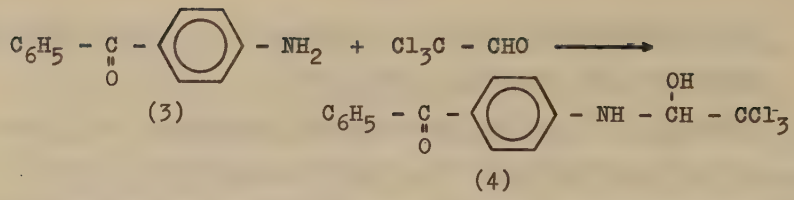
Die Verwandtschaft zu den Vinylogen ist, bedingt durch die Mesomerie des Aromaten, mehr formell.
Deswegen und weil sie nach meinen Erfahrungen auf Grund der großen Stabilität der Umsetzungsprodukte leicht zu handhaben sind, seien sie an den Anfang meiner Ausführungen gestellt.

I. Umsetzungen phenyloger Säureamide mit Aldehyden

Zu erwarten war ein den aromatischen Aminen entsprechendes Verhalten, die in der α-Aminoalkylierungsreaktion nicht nur am Stickstoff, sondern auch in Ortho- oder Parastellung substituiert werden; unter Ausschluß von Säuren entstehen N,N-Acetale und bei Gegenwart von wenig Säure Substitutionsprodukte vorwiegend in Para-Stellung[3]. Da die zweite Möglichkeit bei phenylogen Säureamiden entfällt, sollten sie mit Aldehyden entweder unter Bildung von Alkylolverbindungen oder von Aminalen reagieren, bei primären Aminen eventuell auch von Schiffschen Basen.
Um leicht kristallisierende Verbindungen zu erhalten, ging ich zunächst vom Chloral aus und erhielt sogleich bei der ersten Substanz, dem p-Aminobenzophenon[4] (3) beim Zusammengeben mit der äquimolaren Menge Chloral in Benzol in 95-prozentiger Ausbeute das erwartete Addukt (4):

---

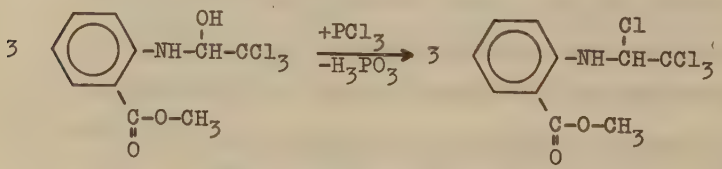
3) Vgl. H. Hellmann u. G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie 1960 S. 137
4) D.A. Denton u. H. Suschitzky, J. chem. Soc. (London) 1963, 4741



(3) (4)

Neben dieser bisher noch nicht beschriebenen Substanz konnte ich auf gleiche Weise und mit ähnlichen Ausbeuten noch einige Analoge herstellen, die durchwegs schon bekannt sind und mein Ergebnis bestätigten[5].

Durch Chlorierung einer der erhaltenen Verbindungen sollte ein zusätzlicher Beweis für das Vorliegen der OH-Gruppe erbracht werden und das daraus resultierende α-halogenierte Amin dann mit einem H-aciden Partner weiter umgesetzt werden. Hierzu ließ ich auf das Chloraladdukt des o-Aminobenzoesäuremethylesters (5) in ätherischer Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß die äquivalente Menge Phosphortrichlorid einwirken. Nach 2-tägigem Rühren und Abdampfen des Lösungsmittels war ein intensiv nach Chloral riechender, gelblicher Sirup entstanden, der anscheinend im Gemisch das α-halog. Amin (6) enthielt:

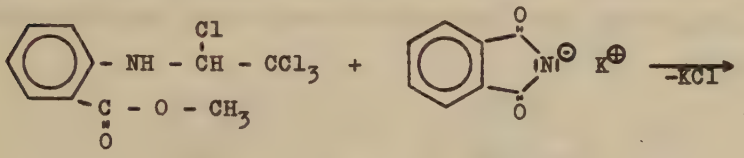


(5) (6)

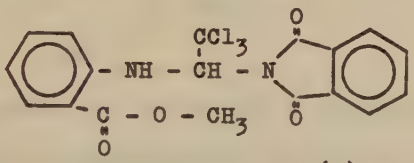
Nahm ich in wenig Äther auf und schüttelte mit Phthalimidkalium im Überschuß, so erhielt ich beim Aufarbeiten farb-

5) W.T. Sumerford u. D.N. Dalton, J. org. Chemistry 9, 81 (1944)

lose, bei 164-66°C schmelzende Kristalle, die auf Grund der Analyse und des noch eine NH-Bande aufweisenden IR-Spektrums als das unbekannte N,N-Acetal (7) identifiziert wurden:



(6)

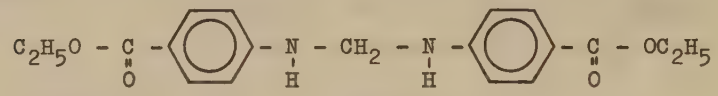


(7)

Die Isolierung des reinen α-halogenierten Amins (6) scheiterte jedoch an seiner Ätherlöslichkeit. Zu einem Erfolg kam ich aber dadurch, daß ich die Chlorierung von (5) mit überschüssigem Phosphortrichlorid in absolutem Petroläther durchführte. Nach etwa 20-stündigem Rühren war in 30-prozentiger Ausbeute ein feinkörniger, farbloser Niederschlag entstanden, der an der Luft sogleich zerfiel und stark nach Chloral roch. Dieser erwies sich bei der Hydrolyse als (6); etwa 90 Prozent der theoretisch zu erwartenden Chloridionen konnten auf gravimetrischem Wege als Silberchlorid gefällt werden.

Nach diesen Versuchen mit Chloral untersuchte ich das Verhalten phenyloger Carbonsäureamide gegenüber Formaldehyd. Ich ging von einer Vorschrift zur Herstellung eines Aminals aus, die offensichtlich im Gegensatz zu der oben von Hellmann-Opitz zitierten Regel über die günstigsten

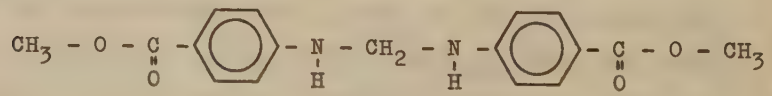
Arbeitsbedingungen steht. Die Verfasser[6] beschreiben eine Substanz, die aus p-Aminobenzoesäureäthylester (8) durch Auflösen im Salzsauren unter Zugabe von wäßriger Formal= dehydlösung erhalten wurde. Auf Grund der Analyse und einiger chemischer Reaktionen sprechen sie vom N,N-Acetal (9a):



(9a)

Beim Nacharbeiten erhielt ich tatsächlich eine Verbindung, die den angegebenen Schmelzpunkt aufwies und deren Analy= se zu den berechneten Werten führte.

Den Nachweis der Aminalstruktur konnte ich mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie erbringen. Hier lag also der seltene Fall vor, daß ein primäres aromatisches Amin in das Formaldehyd-N,N-Acetal übergeführt worden war. Analog ließ sich in 80-prozentiger Ausbeute das Aminal des p-Aminobenzoesäuremethylesters (10)[7], das bei 210-12°C schmolz, herstellen (9b):



(9b)

Bei beiden Substanzen war Formaldehyd mit Chromotropsäu= re[8] deutlich nachzuweisen. Das NMR-Spektrum der bislang

---

6) S.E. Cairncross u. M.T. Bogert, Collect. czechoslov. chem. Commun. 8, 57 (1936); ref. C.A. 30, 3824[9] (1936)

7) Org. Syntheses, Coll. Vol. II S. 300

8) E. Bremanis, Z. analyt. Chem. 130, 44 (1949)

noch nicht beschriebenen Substanz (9b) weist eindeutig auf die in der Formel wiedergegebene Struktur hin:*)

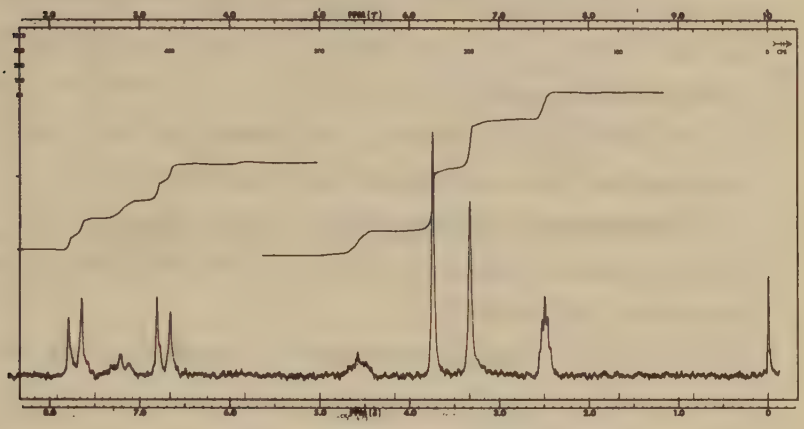


Abb. 1

NMR-Spektrum von N,N'-Di-(p-carbmethoxyphenyl)-diamino=methan (9b)

Aufgenommen in gesättigter Hexadeuterodimethylsulfoxidlö=sung mit TMS als innerem Standard, zeigt es bei 3,77 ppm den Methylpeak der Methoxygruppierung, bei 4,57 ppm ein breites Signal, das der mit den Aminprotonen koppelnden Methylengruppe zuzuschreiben ist, bei 6,74 und 7,73 ppm je ein Dublett für jeweils vier äquivalente Phenylproto=nen (Kopplungskonstante 8,5 Herz), wie man es in Ver=gleichsspektren[9] für Verbindungen mit zwei ungleichartі=gen p-Substituenten am Phenylkern findet. Genau dazwischen liegt das Triplett für die NH-Gruppen bei 7,22 ppm. Eine Übereinstimmung der Intensität der Signale mit der

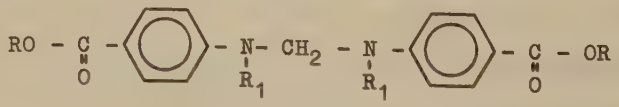
9) Varian NMR-Spectra-Catalog 1962/63
*) Die Verschiebungswerte sind auf die δ-Skala bezogen.

geforderten $2CH_3:CH_2:8$Phenyl$:2NH = 6:2:8:2$ ist als zusätzliche Bestätigung anzusehen.

Ich versuchte anschließend durch Spaltung der Aminale mit Acetylchlorid in absolutem Äther[10] zu den entsprechenden α-halogenierten Aminen zu kommen. Es waren aber keine definierten Produkte zu erhalten, wohl wegen der Möglichkeit zu Nebenreaktionen am sekundären Aminstickstoff.

Auch Bemühungen, etwa über Methylolverbindungen zu den α-halogenierten Aminen zu kommen, scheiterten schon an der Herstellung ersterer.

Erfolgreich war dagegen die Synthese der Aminale der N-methylsubstituierten p-Aminobenzoesäureester. Sie entstanden bei der Umsetzung von p-Methylaminobenzoesäureäthylester[11] (11) und p-Methylaminobenzoesäuremethylester[11] (12) einmal durch Zusammenschmelzen mit Paraformaldehyd, das andere Mal mit Formaldehydlösung im Sauren[6] in Ausbeuten von etwa 50-70 Prozent. Es waren farblose Substanzen, die im Infrarotspektrum keine NH-Banden mehr aufwiesen, in der Analyse stimmten und auch mit Chromotropsäure[8] eine positive Formaldehydreaktion zeigten. Den sicheren Nachweis, daß es sich um die Aminale handelte, erhielt ich ein weiteres Mal durch NMR-Spektren:



(9)

10) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

11) F. Klaus u. O. Baudisch, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1043 u. 1045 (1918)

Nr.	R	R_1	Fp °C	$-CH_2-$ in ppm (δ)
(9a)	C_2H_5	H	194-96°	------
(9b)	CH_3	H	210-12°	4,57 (DMSO)
(9c)	C_2H_5	CH_3	114°	4,87 ($CDCl_3$)
(9d)	CH_3	CH_3	155-60°	4,87 ($CDCl_3$)

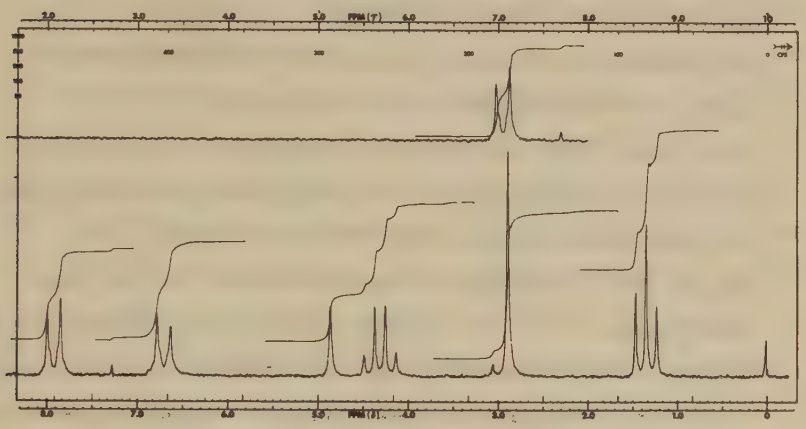
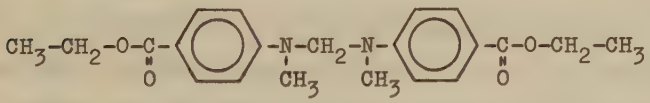


Abb. 2

NMR-Spektrum von N,N'-Di-(p-carbäthoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diaminomethan (9c)



(9c)

Betrachtet man das Spektrum von (9c), aufgenommen in gesättigter Lösung von Deuterochloroform mit TMS als innerem Standard, so kann man gut eine Zuordnung der einzelnen Signale treffen: Bei 1,35 ppm befindet sich das Tri-

plett der CH_3-Gruppe des Äthylrestes, die mit den Protonen der benachbarten Methylengruppe zu 7,5 Herz koppelt. Es schließt sich an bei 2,88 ppm die N-Methylgruppe als Singulett und dann ein Quadruplett der Methylengruppe des Äthylrestes bei 4,32 ppm (J=7,5 Hz). Die Methylengruppe aus dem Formaldehyd stammend erscheint bei 4,87 als Singulett und bei 6,70 bzw. 7,92 ppm (J=9 Hz) symmetrisch je ein Dublett der Phenylprotonen.

Die integrierten Flächen stimmen im Verhältnis mit der Anzahl der zugeordneten Protonen überein.

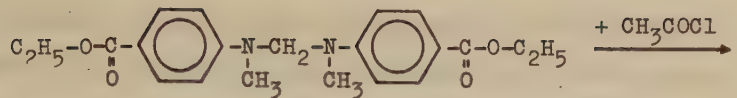
Beide noch nicht beschriebenen Substanzen (9c) und (9d) konnten als Ausgangsstoffe zu Aminalspaltungen und damit zur Herstellung α-halogenierter Amine dienen[10].

Als am besten zugängliche Substanz wurde (9c) in einer Aminalapparatur[12], also unter Ausschluß von Feuchtigkeit in absolutem Petroläther, mit frisch destilliertem Acetylchlorid im Überschuß behandelt. Nach zwölfstündigem Rühren hatte sich am Boden des Gefäßes ein schwach gelbes, zähflüssiges Öl abgeschieden, das im Feinvakuum bei Raumtemperatur von anhaftenden Verunreinigungen befreit wurde.

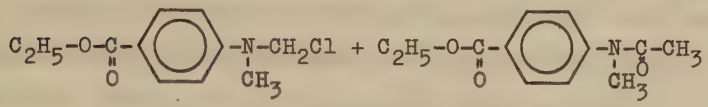
Bei Luftberührung war starker Geruch nach Formaldehyd wahrnehmbar, und es trat Zersetzung ein unter Abscheidung einer farblosen Substanz. Offenbar war die Spaltung also im gewünschten Sinne eingetreten, das heißt, aus dem Aminal war das schnell hydrolysierende α-halogenierte Amin (13) entstanden sowie das entsprechende Säureamid(14):

---

12) K. Hartke, Dissertation Marburg 1959, S. 12



(9c)



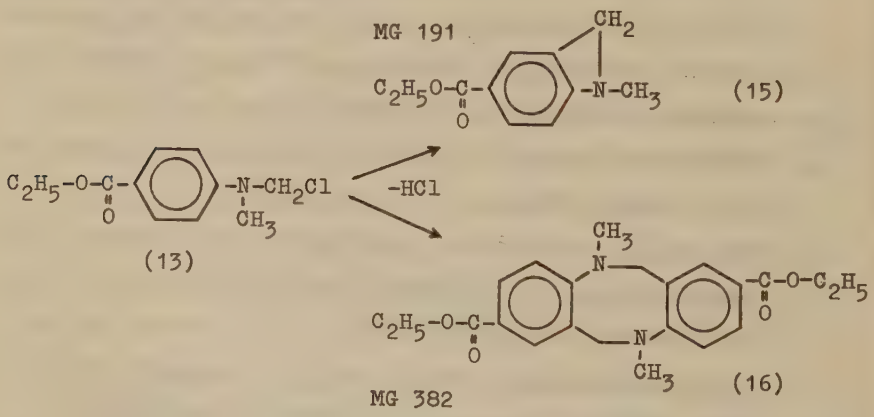
(13) (14)

Eine Trennung des möglicherweise vorliegenden Gemisches der beiden Substanzen (13) und (14), die anscheinend bei Raumtemperatur nebeneinander beständig waren, konnte entweder auf chemischem Wege geschehen durch Abfangen des Chlormethylamins (13) mit einer anderen reaktiven Substanz oder unter Anwendung physikalischer Methoden, speziell der Rektifikation. Um in etwa abschätzen zu können, ob eine Destillation sinnvoll war, mußte ich zuerst physikalische Daten über wenigstens einen der im Gemisch enthaltenen Bestandteile haben. Es lag auf der Hand, daß dies nur das Säureamid (14) sein konnte.

Da ich in der Literatur keine Angaben darüber fand, synthetisierte ich die Substanz durch Umsetzung von (11) mit Acetanhydrid. Es fielen farblose Kristalle an, die in allen organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Petroläther (mäßig), leicht löslich waren und bei 57-59°C schmolzen. Mit Hilfe der Analyse und spektroskopisch (IR und NMR) konnte ich sie eindeutig identifizieren.

Nachdem so feststand, daß ich es bei (14) mit einer kristallinen Substanz mit allerdings niedrigem Schmelzpunkt zu tun hatte, erschien eine Destillation des oben vermuteten Gemisches wenig sinnvoll. Vielmehr konnte ich er-

warten, daß bei Verwendung von genügend Petroläther als Lösungsmittel das entstehende Amid (14) darin gelöst blei= ben und der abgeschiedene Sirup nur aus α-halogeniertem Amin (13) bestehen sollte. Tatsächlich ließ sich in Ausbeu= ten um 50 Prozent aus dem Petrolätherfiltrat das Säureamid (14) isolieren. Dies konnte als weiterer Beweis für den Ablauf der Reaktion in gewünschtem Sinne gelten. Den Nach= weis des α-halogenierten Amines konnte ich schließlich folgendermaßen führen: Ausgehend von der Überlegung, daß diese Substanzklasse auch zu elektrophiler Substitution am Aromaten befähigt ist[13], sollte (13) in reiner Form mit sich selbst entweder intra- oder intermolekular in Orthostellung reagieren,



wobei intermolekular eine Beteiligung beliebig vieler Moleküle unter Bildung von Polymeren denkbar war.
Ein entsprechender Versuch unter möglichst schonenden Be= dingungen zeigte, daß beim Erwärmen im Feinvakuum (0,2

13) K. Hartke, Dissertation Marburg S. 27, 1959
D. Eichler, Dissertation Marburg 1966

Torr), sich das Öl bei einer Badtemperatur von 90°C trübte und dann plötzlich kristallin erstarrte. Beim Öffnen der Apparatur war stechender Geruch wahrzunehmen, der von entstandenem Chlorwasserstoff herrührte. Durch Umkristallisieren der gebildeten Substanz aus Aceton wurden in 30-prozentiger Ausbeute farblose Nadeln erhalten, die bei 182-84°C schmolzen und ein Molekulargewicht um 400 aufwiesen. Somit mußte es sich um Substanz (16) handeln, für die sich ein Molekulargewicht von 382 errechnete.

Den Beweis für die oben angenommene Struktur (16) wollte ich mit Hilfe der Kernresonanz- und Massenspektroskopie und möglichst durch Synthese der Verbindung auf anderem Wege erbringen. Hierbei konnte ich auf frühere Untersuchungen zurückgreifen, die in ähnlicher Weise mit p-Toluidin durchgeführt worden waren[14].

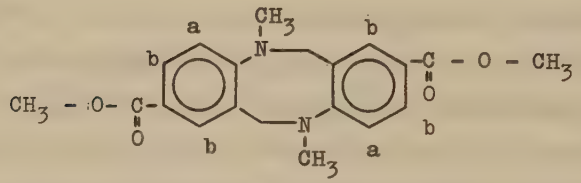
Bei Umsetzung des p-Methylaminobenzoesäureäthylesters (11) mit wäßriger Formaldehydlösung unter Säurekatalyse erhielt ich in 61-prozentiger Ausbeute eine Substanz, deren Elementaranalyse und Schmelzpunkt genau mit der oben beschriebenen (16) übereinstimmten. Da auch der Mischschmelzpunkt keine Depression zeigte und in den Spektren Übereinstimmung vorlag, war die Identität sicher.

Ein in gesättigter Lösung von Deuterochloroform aufgenommenes NMR-Spektrum enthielt nicht alle erwarteten Signale in der richtigen Intensität. Es fehlte das Signal für die beiden vom Formaldehyd stammenden Methylengruppen,

---

14) F.C. Cooper u. M.W. Partridge, J. chem. Soc. (London) 1957, 2888

das augenscheinlich von dem Quadruplett der Methylengruppen der Äthoxygruppierung bei 4,35 ppm verdeckt war. Die Richtigkeit der Annahme bestätigte das Spektrum der aus dem p-Methylaminobenzoesäuremethylester (12) auf ähnliche Weise in 89-prozentiger Ausbeute hergestellten analogen Substanz (17),



(17)

das seiner besseren Übersichtlichkeit wegen ausführlicher diskutiert werden soll (siehe Anmerkung Seite 13):

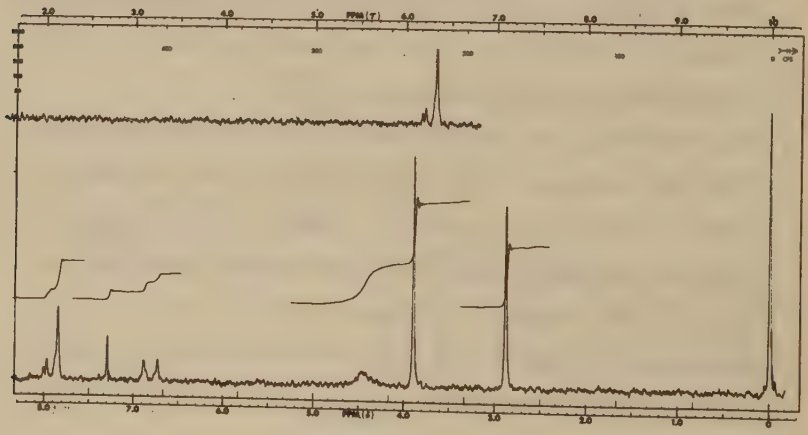
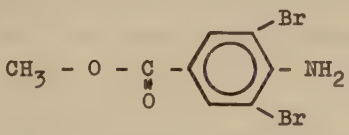


Abb. 3

NMR-Spektrum des 5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carb=methoxy-phenhomazins (17)

Aufgenommen in gesättigter Lösung von Deuterochloroform (TMS als innerer Standard) zeigt es durch je ein Singulett bei 2,88 ppm und 3,90 ppm die N-Methyl- und die Methoxy=

gruppen an. Das bei 4,4-4,5 ppm erscheinende breite undeutliche Signal ist den beiden Methylengruppen zuzuordnen, während das Dublett bei 6,82 ppm und das Multiplett bei 7,85-8,01 ppm von den noch vorhandenen Phenylprotonen rühren. Obwohl durch die Integration völlig bestätigt, legte ich dennoch Wert darauf, die Lage der Protonen b an Hand eines Vergleichsspektrums zu sichern. Die hierzu synthetisierte Substanz (18)[15] wies in Deuterochloroform-



(18)

lösung (TMS als innerer Standard) durch ein Singulett bei 8,07 ppm eindeutig darauf hin, daß es sich bei dem genannten Multiplett (Abb.3) um die Protonen b handeln muß, die zusätzlich noch durch das Intensitätsverhältnis b:a = 2:1 als solche erkannt werden können. Bei der Zuordnung der Methylenprotonen fand ich in einer neueren Veröffentlichung[16], deren Verfasser für einen ähnlichen Achtring 4,2 ppm angeben, weitere Unterstützung.

Wie geplant, wurden als wichtige Ergänzung die Massenspektren beider Substanzen herangezogen, die, soweit erkennbar, voll mit der schon erläuterten Struktur übereinstimmten. Das in Abbildung 4 gezeigte Spektrum von Sub-

---

15) S. Goldschmidt u. L. Suchanek. Chem.Ber. 90, 26 (1957)

16) K. Eichenberger, F.A. Stuber u. P. Schmidt, Angew. Chem. 79, 987 (1967)
Vortrag anläßlich der Hauptversammlung d. Ges. Deutscher Chemiker 1967

stanz (16) macht eine klare Bestimmung des Molekularge= wichtes, das zu 382 berechnet ist, möglich:

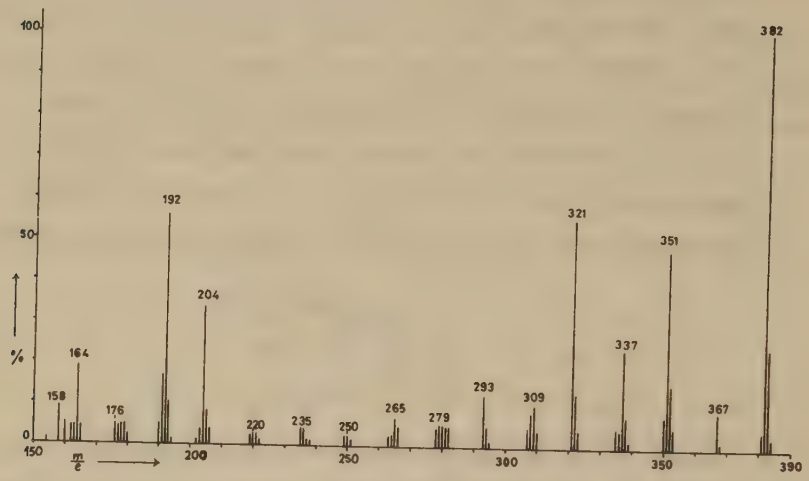


Abb. 4

Massenspektrum des 5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carb= äthoxy-phenhomazins (16)

Der bei der Massenzahl 382 befindliche Peak höchster In= tensität muß dem Molekülion zugesprochen werden[17]. Bie= mann wertet die hohe Intensität als ein Zeichen großer Stabilität des Molekülions, die selbst wieder durch die Anwesenheit von π-Elektronensystemen erklärbar ist. Ein weiterer daraus folgender Schluß ist, daß die Substanz verhältnismäßig schwer spaltbar sein muß[18]. Das Massen= spektrum der zu (16) analogen Verbindung (17) wies ein völlig entsprechendes Bild auf und als Molekulargewicht

17) K. Biemann, Angew. Chem. 74, 102 (1962) bes. S. 105
18) G. Spiteller, Massenspektr. Strukturanalyse org. Verb., Verlag Chemie Weinheim 1966 S. 55

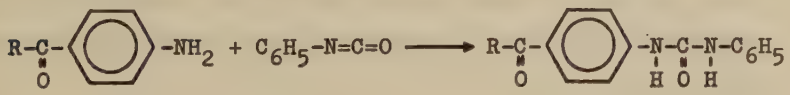
war, wie errechnet, 354 abzulesen.

Nachdem so die in Formel (16) postulierte Struktur als gesichert feststand, konnten infolgedessen auch nur zwei Moleküle Amin oder α-halogeniertes Amin miteinander zum Dimeren reagiert haben. Die Entstehung des mehr oder weniger reinen α-halogenierten Amins bei der Spaltung der Aminale N-methyl-substituierter phenyloger Säureamide mit Acetylchlorid war somit bewiesen. Trotz der Möglichkeit zu verschiedenen Nebenreaktionen war auch hier letztlich gegenüber Formaldehyd Reaktion in der bekannten Weise festzustellen.

II. Umsetzung phenyloger Carbonsäureamide mit Phenylisocyanat

Zur Vervollständigung des Bildes wollte ich die phenylogen Carbonsäureamide noch mit Phenylisocyanat umsetzen, einem Reagens, das als stark elektrophil bekannt ist und besonders gut kristalline Produkte liefert.

Als Modellsubstanz wählte ich das schon erwähnte p-Aminobenzophenon (3)[4] und das käufliche p-Aminoacetophenon (19), die beide beim Kochen mit der äquimolaren Menge frisch destillierten Phenylisocyanates in wenig Benzol in Ausbeuten um 95 Prozent zu den entsprechenden Harnstoffen führten:

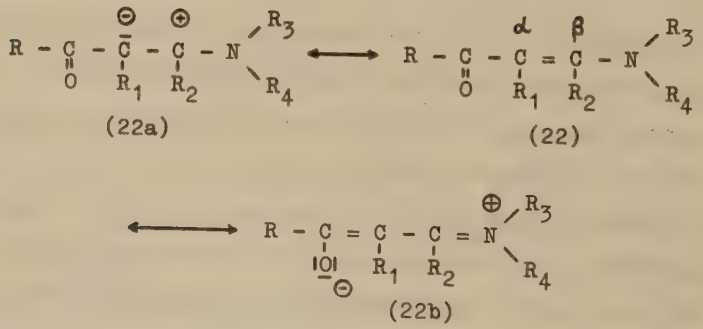


(20) R = C_6H_5 Fp = 194°C

(21) R = CH_3- Fp = 188-90°C

III. Umsetzung vinyloger Carbonsäureamide mit Phenylisocyanat

Die leichte Bildung dieser bisher unbekannten Verbindungen ermutigte mich, zu den Vinylogen übergehend, gleiches auch hier zu suchen, obwohl ich mir von vornherein darüber im klaren war, daß dabei die Verhältnisse durchaus komplizierter sein konnten. Man kann die vinylogen Carbonamide der obengenannten allgemeinen Struktur auch als Enamine betrachten. Für derartige nucleophile Verbindungen lassen sich bei Einwirkung eines Elektrophils theoretisch drei Reaktionsstellen an verschiedenen Punkten des Moleküles formulieren, wie dies die möglichen mesomeren Formen erkennen lassen:



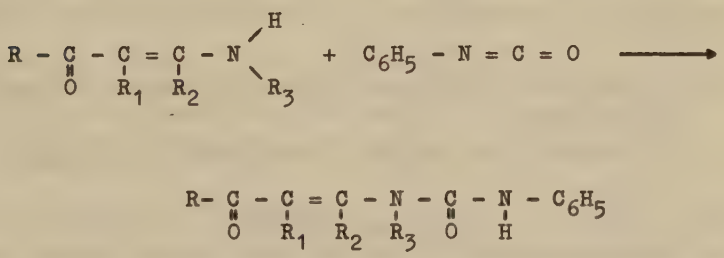
(22a) (22) (22b)

Der Angriff kann also am α-Kohlenstoff-Atom, am Stickstoff oder auch am Sauerstoff erfolgen. Den Ausschlag, wo letztlich die Reaktion stattfindet, dürfte das Reagens selbst geben, das heißt sein sterischer Aufbau, das Ausmaß seiner Elektrophilie u.a.m.

Ich begann sowohl primäre (R_3=R_4=H) als auch sekundäre (R_4=H,R_3=CH_3) vinyloge Säureamide verschiedener Struktur

in der bekannten Weise mit Phenylisocyanat umzusetzen, wobei ich in Ausbeuten zwischen 50 und 80 Prozent und meist schon nach einmaligem Umkristallisieren analysenreine Produkte erhielt. Bemerkenswert war, daß sich auch die an der Vinylgruppe substituierten Verbindungen leicht umsetzten. Dies ließ darauf schließen, daß anscheinend in allen Fällen Angriff am Stickstoff stattgefunden hatte unter Bildung bislang unbekannter Harnstoffe. Die Reaktion lief teilweise sogar ohne jegliche Wärmezufuhr, also stark exotherm, vollständig ab.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in folgender Tabelle:



Ausgangssubstanz						Harnstoff (23)		
Nr.	Lit.	R	R_1	R_2	R_3	Nr.	Ausb.	Fp. C°
(24)	19)	CH_3	H	H	H	(23a)	50 %	163-65°
(25)	20)	CH_3	$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$	H	H	(23b)	42 %	177-79°
(26)	21)	CH_3	H	CH_3	H	(23c)	75 %	157-58°
(27)	22)	CH_3	CH_3	CH_3	H	(23d)	45 %	129-30°
(28)	23)	C_2H_5O-	H	CH_3	H	(23e)	80 %	118-20°
(29)	24)	C_6H_5-	H	H	H	(23f)	49 %	178-81°
(30)	25)	CH_3	H	H	CH_3	(23g)	65 %	180-81°
(31)	s.pr. Teil	$(CH_3)_3C-$	H	H	CH_3	(23h)	46 %	174-75°
(32)	21)	CH_3	H	CH_3	CH_3	(23i)	95 %	178-79°
(33)	26)	C_6H_5	H	H	CH_3	(23k)	40 %	182-83°

19) Franke, Kraft, Neuere Methoden d. präparat. organ. Chemie II S. 4
F. Micheel u. H. Dralle, Liebigs Ann. Chem. 670, 57 (1963)

20) L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 297, 1 (1897) bzw. S.65

21) H.F. Holtzclaw jr., J.P. Collman u. R.M. Alire, J. Amer. chem. Soc. 80, 1100 (1958)

22) L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3916 (1891)

23) Organikum, VEB Deutscher Verlag d. Wissenschaften, 3. Aufl. 1964 S. 354

24) K. Bowden, E.A. Braude u. E.R.H. Jones, J. chem. Soc. (London) 1946, 945
F. Asinger, L. Schröder u. S. Hoffmann, Liebigs Ann. Chem. 648, 83 (1961)

25) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1574 (1930)

26) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1576 (1930)

Der Nachweis für das Eintreten der Reaktion am Stickstoff ließ sich mit Hilfe der Kernresonanzspektren erbringen, wie an Hand zweier Beispiele erläutert werden soll. Seiner Übersichtlichkeit wegen sei als erstes das Spektrum von Substanz (23d) herausgegriffen, das als gesättigte Lösung in Hexadeuterodimethylsulfoxid mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen wurde (siehe Anm. S.13):

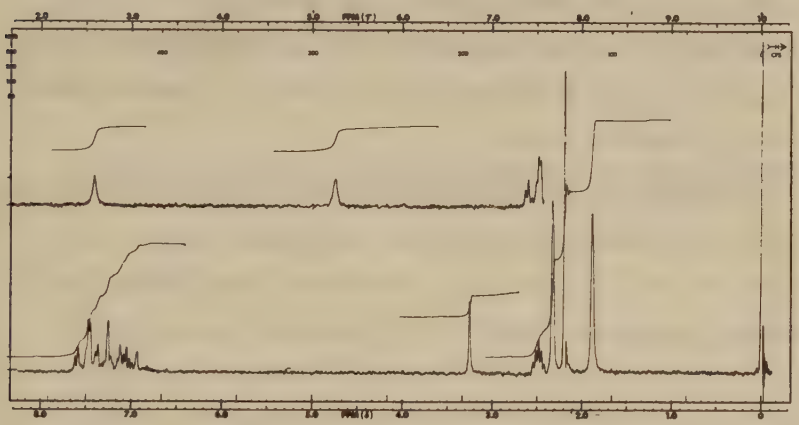
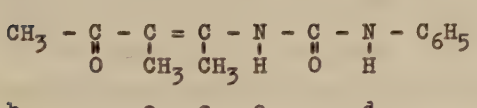


Abb. 5

NMR-Spektrum des N-Phenyl-N'-(1-buten-1,2-dimethyl-3onyl)-harnstoffes (23d)



b a c e d

(23d)

Für die Ausgangssubstanz (27) liegen nach Ostercamp[27] die Signale der Methylgruppen a, b und c in Deuterochloroform als Singuletts bei 1,84, 1,97 und 2,14 ppm. Ich finde sie für den Harnstoff (23d) bei 1,89, 2,19 und 2,32 ppm. Auf

27) D.L. Ostercamp, Journ. org. Chem. 30, 1173 (1965)

die Signale aus dem Lösungsmittel 2,48 und Wasser 3,25 ppm folgen die der Phenylgruppe bei 6,92 bis 7,62 ppm. Dann erst kommt mit 9,75 ppm der Peak für das Proton d und schließlich bei 12,9 für e.

Um die Beweisführung zu vervollständigen, mußte jetzt dieser Substanz, bei der die Reaktion am α-C-Atom von vornherein ausgeschlossen war, eine Verbindung gegenübergestellt werden, die hier einen Angriff erlaubte.

Dies trifft auf den Harnstoff (23h) zu, für dessen gesättigte Lösung in Deuterochloroform (TMS als innerer Standard) folgendes gilt:

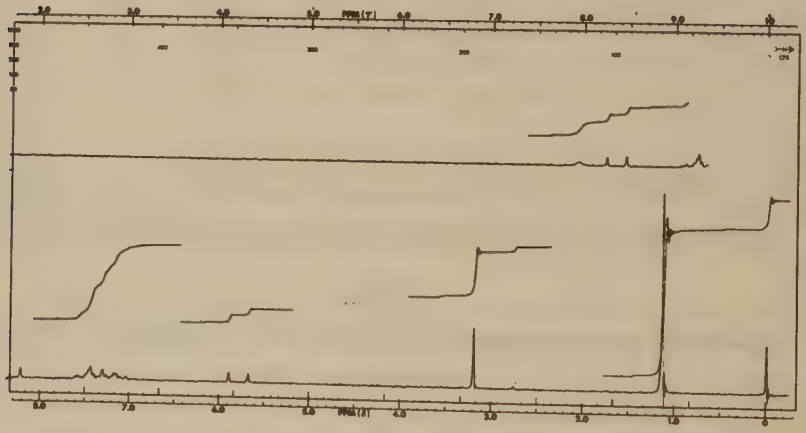
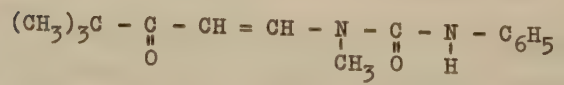


Abb. 6

NMR-Spektrum des N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-penten-5,5-dimethyl-3-onyl)-harnstoffs (23h)

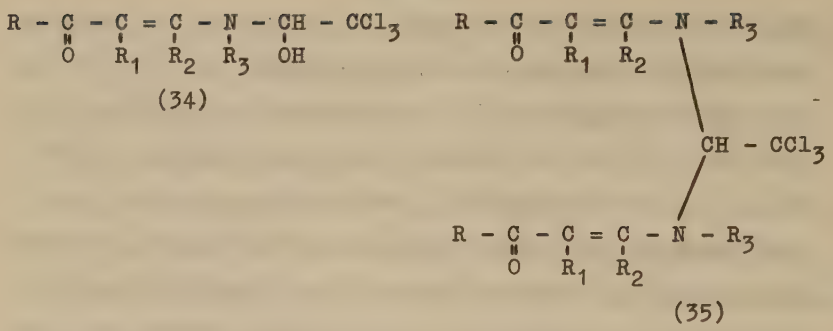


(23h)

Man erkennt unter Zuhilfenahme der Integrale, die der Carbonylgruppe benachbarten drei CH_3-Gruppen bei 1,12 ppm und das N-Methylsignal bei 3,19 ppm jeweils als Singulett, dem dann bei 5,78 ppm ein Dublett (Kopplungskonstante 13 Hz) folgt, das dem Vinylproton c am α-C-Atom zuzuordnen ist. Die Phenylprotonen erscheinen bei 7,0-7,6 ppm und, erkennbar an der Kopplungskonstanten (13 Hz), schließt sich das Dublett des Vinylprotons e bei 8,3 ppm an. Selbst das Proton am Stickstoff f ist noch gut bei 8,7 als Singulett zu sehen.

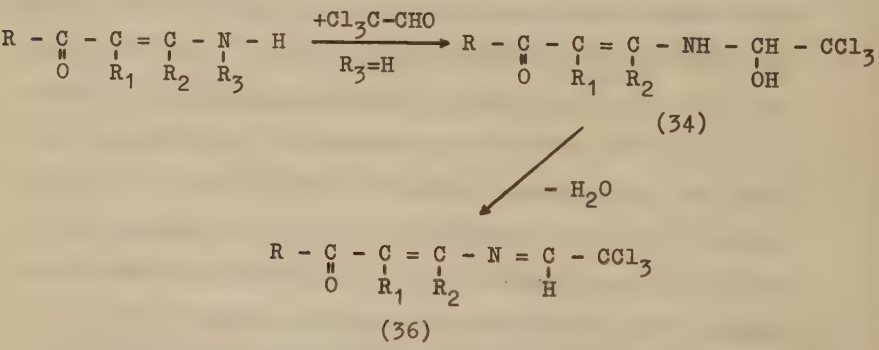
IV. Umsetzungen vinyloger Carbonsäureamide mit Aldehyden

Nach diesen Erfahrungen mit Phenylisocyanat-Aethylisocyanat und Phenylsenföl reagierten nicht analog - sollte es leichter sein, das Verhalten der Vinylogen gegenüber Aldehyden zu prüfen. Nun mußte es sich zeigen, ob das Chloral, wie schon bei den eingangs erwähnten Umsetzungen mit aromatischen Aminen, auch hier als das günstigste Reagens anzusehen war. Einige Vorversuche bestätigten seine Vorzüge gegenüber Formaldehyd und auch anderen Aldehyden. Wie bei Phenylisocyanat sollte die Reaktion am Amidstickstoff eintreten. Dies konnte, um es zu wiederholen, einmal durch Bildung des Adduktes (34) oder aber daraus unter Wasseraustritt zur Kondensationsverbindung, dem Aminal (35), geschehen:



(34) (35)

Eine dritte Möglichkeit war bei Verbindungen des Typs R_3=H durch Wasserabspaltung aus dem Addukt (34) und Bildung der Schiffschen Base (36) gegeben, die durch das Vorhandensein eines Systems konjugierter Doppelbindungen mesomeriestabi= lisiert sein mußte:



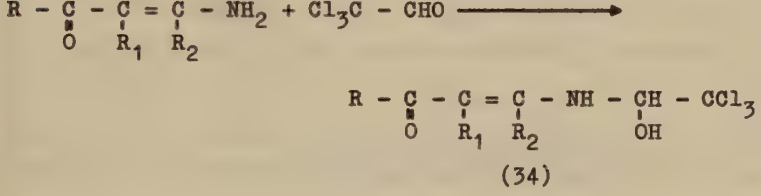
(34) (36)

Alle eingesetzten primären vinylogen Säureamide (siehe For= mel (1), R_3=R_4=H) reagierten beim Zusammengeben mit der äquimolaren Menge frisch destillierten Chlorals in Benzol schon bei Raumtemperatur und ohne jeglichen Katalysator unter Bildung neuer Verbindungen. Die Reaktion war teil= weise trotz Verdünnung noch so stark exotherm, daß gekühlt werden mußte. Wurde ohne dies zu beachten gearbeitet, so re= sultierten meistens nicht aufarbeitbare, dunkle harzige

Produkte, oder aber die Ausbeuten waren erheblich vermin= dert.

Die Analysen der nach ein- bis zweimaligem Umkristallisie= ren reinen, farblosen Substanzen wiesen eindeutig auf das Vorliegen der Addukte (34) hin, deren Strukturbeweis dann auch auf mehreren Wegen erbracht werden konnte.

Eine Zusammenstellung der Substanzen mit ihren wesentlich= sten Daten ist in der folgenden Tabelle vorgenommen:



(34)

Ausgangssubstanz					Addukt (34)		
Nr.	Lit.	R	R_1	R_2	Nr.	Ausb.	Fp. C°
(29)	24)	C_6H_5	H	H	(34a)	80 %	127°
(24)	19)	CH_3	H	H	(34f)	20 %	128°
(25)	20)	CH_3	$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$	H	(34b)	93 %	139°
(37)	25)	CH_3	CH_3	H	(34c)	96 %	124°
(26)	21)	CH_3	H	CH_3	(34d)	55 %	103-105°
(27)	22)	CH_3	CH_3	CH_3	(34e)	96 %	107°
(38)	28)	C_6H_5	H	CH_3	(34g)	96 %	113°

Zur Sicherung der Konstitution bzw. zum Nachweis des Ein= tritts der Reaktion am Stickstoff sollen die beiden NMR-

28) H.F. Holtzclaw jr., J.P. Collman u. R.M. Alire, J. Amer. chem. Soc. 80, 1100 (1958)

Spektren von (34g) und (34e) diskutiert werden, die Vertreter der am α-Kohlenstoffatom unsubstituierten bzw. substituierten sind. Das in Fig. 7 abgebildete Spektrum von (34g)

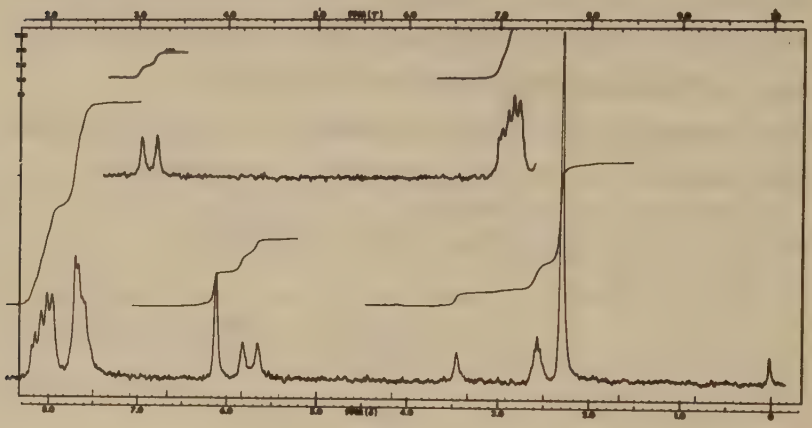
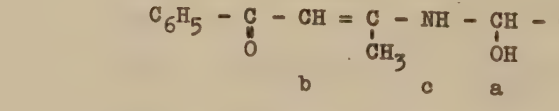


Abb. 7

NMR-Spektrum von N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-buten-1-phenyl-1-on (34g)

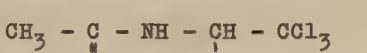


(34g)

in gesättigter Lösung von Hexadeutero-Dimethylsulfoxid mit Tetramethylsilan als innerem Standard, zeigt bei 2,3 ppm (δ) die Methylgruppe als Singulett und daran anschließend zwei kleine Peaks bei 2,55 und 3,45 ppm, die dem undeuterierten Dimethylsulfoxid und dem Wasser aus dem Lösungsmittel zuzuschreiben sind.

Nun folgt bei 5,73 (J=10 Hz) für das ursprüngliche Aldehydproton a ein Dublett, das durch Kopplung mit dem N-H-

Proton 12,04 ppm (J=10 Hz) entstanden ist. Das Singulett bei 6,1 ppm ist ohne Zweifel dem Vinylproton zuzuordnen[27], dem dann bei 7,5-8,2 ppm das Signal für die Phenylgruppierung folgt. Die Intensitäten der einzelnen Signale stehen vollkommen in Übereinstimmung mit den errechneten (CH_3:Ha:Hb:C_6H_5:Hc = 3:1:1:6:1), bis auf den Phenylrest, der statt 5 Einheiten 6 aufweist. Dies deutet darauf hin, daß hier das Proton der OH-Gruppe noch mit verdeckt wird. Die Richtigkeit dieser Annahme konnte durch Vergleich mit dem NMR-Spektrum des bekannten Chloralacetamides (39)[29] bewiesen werden (siehe Anmerkung Seite 13):



(39)

Aufgenommen in gesättigter Lösung von Hexadeuterodimethylsulfoxid (TMS als innerer Standard) erschienen neben dem Singulett der Methylgruppe bei 1,95 ppm und dem Quadruplett des CH-Protons bei 5,75 ppm je ein Dublett bei 7,55 ppm und 8,6 ppm, die dem OH- beziehungsweise dem NH-Proton zugeordnet werden müssen, also beide mit dem CH-Proton koppeln. Die Integrale stimmten völlig mit den errechneten Werten überein. Eine zusätzliche Bestätigung erbrachte das Spektrum von (34e), aufgenommen als gesättigte Lösung in Hexadeutero-Dimethylsulfoxid mit Tetramethylsilan als innerem Standard:

---

29) F. Feist, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 957 (1912)

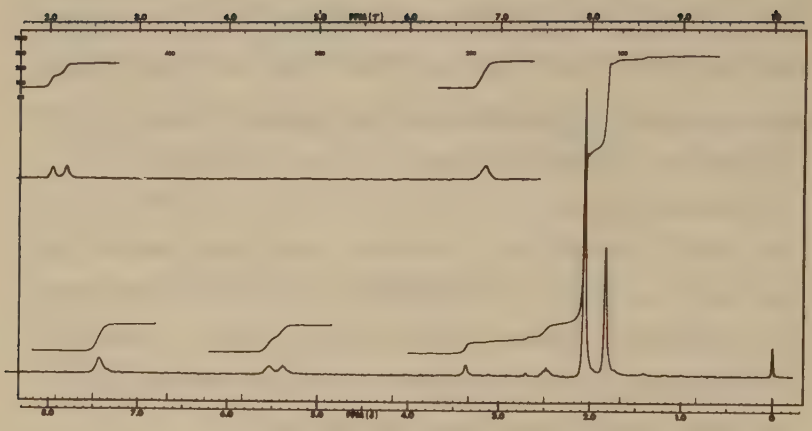
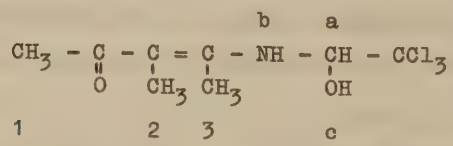


Abb. 8

NMR-Spektrum von N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (34e)

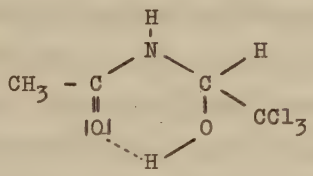


(34e)

Hier erscheint nämlich ein Singulett bei 7,43, das, unter Beachtung des Obengesagten und aus einem später noch zu erläuternden Grunde, nur dem Proton der Hydroxylgruppe zugeschrieben werden kann. Die beiden Singuletts bei 1,82 und 2,05 ppm sind den drei Methylgruppen zugehörig, die wieder, wie oben (Fig.7), von den Peaks aus dem Lösungs= mittel gefolgt sind. Das nun folgende Dublett bei 5,46 ppm (J=9,0 Hz) stammt vom Proton Ha, das mit dem Dublett bei 12,2 ppm die gleiche Kopplungskonstante aufweist, infolge= dessen dafür nur das Proton Hb am Stickstoff in Frage kommt.

Schließlich wird all dies durch die Integration der Signale untermauert, die, wie erwartet, ein Verhältnis von CH_3:$2CH_3$:Ha:Hc:Hb = 3:6:1:1:1 bringt.

Die überraschend weit bei tiefem Feld befindliche Lage der Hydroxylsignale (normalerweise 2-6 ppm) muß wohl auf den Einfluß des Lösungsmittels zurückgeführt werden[30]. Als weitere Folge kann der Austausch des Hydroxylprotons so sehr verlangsamt werden, daß Spinkopplung mit benachbarten Alkylprotonen möglich wird. In den genannten Beispielen ist dies beim Chloralacetamid wahrscheinlich nur deswegen so ausgeprägt der Fall, weil hier die Bildung eines Chelatsechsringes hinzukommt, der in gleicher Richtung wirkt.



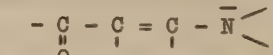
An Kalottenmodellen war zu sehen, daß die letztgenannte Begünstigung einer Kopplung bei den neu hergestellten Verbindungen aus sterischen Gründen entfällt, die vorhandene Verbreiterung der betreffenden Signale hier also in erster Linie der Wirkung des Lösungsmittels zuzuschreiben ist.

Neben den spektroskopischen Nachweisen der postulierten Struktur (34), auch die IR-Spektren sprachen dafür, gelang mir nach vielen vergeblichen Versuchen auch eine Bestätigung auf chemischem Wege. Durch Veresterung der OH-Gruppierung war es möglich, jegliche Zweifel an deren

---

30) H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organ. Chemie, Springer Verlag 1965 S. 118

Existenz auszuräumen. Die meisten herkömmlichen Vereste=rungsmethoden versagten allerdings, wahrscheinlich weil sie in Bezug auf die eingesetzten Enamide zu drastisch waren. Die Reaktionsprodukte waren infolgedessen nicht definier=bare Sirupe und Harze, deren Entstehung auf vielerlei We=gen vorsichgegangen sein konnte, unter anderem sicher auch durch Aufspaltung der C-N-Bindung der Enamidstruktur (40), was in manchen Fällen schon durch Spuren von Säure bzw. Wasser bewirkt werden kann[31].



(40)

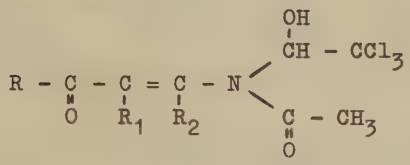
Erfolg hatte ich, wenn die Alkylolverbindung (34) mit einem Überschuß an frisch destilliertem Acetanhydrid und wasser=freiem Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur meh=rere Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt wurde. Dabei ging die Substanz unter leichter Erwärmung völlig in Lösung und konnte nach Beendigung der Reaktion gut von dem verbleibenden Kaliumcarbonat und gebildeten Acetat abge=saugt werden. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acet=anhydrids im Feinvakuum verblieb dann der kristalline Ester, der, in fast allen organischen Lösungsmitteln gut löslich, meist schon nach der ersten Umkristallisation analysenrein war.

Eine weitere Möglichkeit, die Ester in gleichen Ausbeuten zu isolieren, ergab sich durch sodaalkalische Hydrolyse des Reaktionsgemisches und nachfolgende Extraktion desselben

31) S. Hünig, E. Benzing u. E. Lücke, Chem. Ber. 90, 2833 (1957)

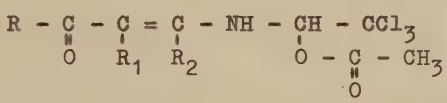
mit Äther. Es stellte sich heraus, daß die Ester zur Reini=gung der Destillation am Feinvakuum unterworfen werden kön=nen, ohne dabei Zersetzung zu erleiden.

Klarheit darüber, ob etwa Acetylierung am Stickstoff einge=treten war (41), was zur



(41)

gleichen Summenformel führen mußte, konnte am schnellsten ein IR-Spektrum bringen. Entscheidend war hier, daß im Vergleich zur betreffenden Ausgangssubstanz (34), deren Carbonamidbande bei etwa 1650 cm^{-1} (= 6,06 μ) lag, eine Bande zusätzlich bei 1750 cm^{-1} (= 5,71 μ) auftrat, die das Vorliegen der Esterstruktur (42) anzeigte[32]:



(42)

Die Herstellung von vier derartigen, bisher unbekannten Estern demonstriert die allgemeine Anwendbarkeit der Me=thoden:

---

32) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo, Tokyo 1962

Chloraladdukt (34)				Ester (42)		
Nr.	R	R_1	R_2	Nr.	Ausb.	Fp.°C
(34a)	C_6H_5	H	H	(42a)	58 %	76-78°
(34b)	CH_3	$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$	H	(42b)	56 %	90°
(34e)	CH_3	CH_3	CH_3	(42c)	90 %	82-84°
(34d)	CH_3	H	CH_3	(42d)	60 %	53-55°

An Hand des hier nicht abgebildeten Spektrums von (42c) konnte durch das Fehlen des bei der Ausgangssubstanz (34e) vorhandenen Singuletts bei 7,43 ppm (siehe Abb. 8) endgültig die Richtigkeit der vorher gemachten Annahme, daß es sich um das Hydroxylproton handelt, bestätigt werden.
Das in Abbildung 9 gezeigte Kernresonanzspektrum von (42b),

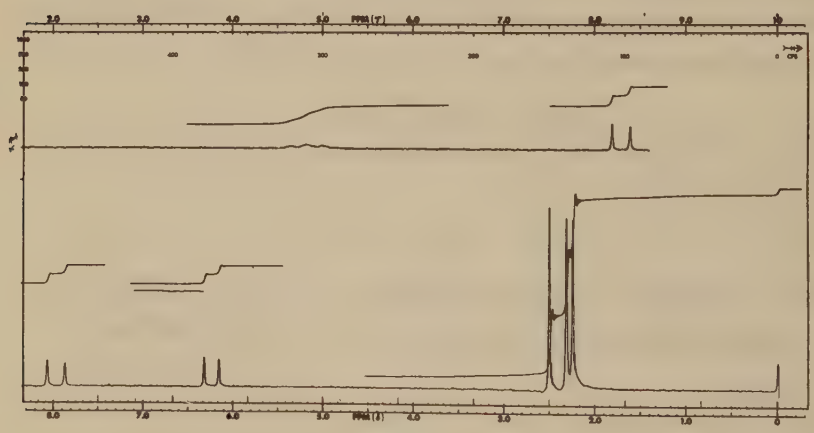
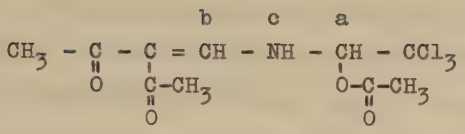


Abb. 9

NMR-Spektrum von N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (42b)
in $CDCl_3$



einer am α-C-Atom substituierten Verbindung, läßt gut das Vorhandensein dreier Methylgruppen im Bereich von 2,2 bis 2,5 ppm erkennen und die Dubletts bei 6,23 (9 Hz) und 7,97 (12 Hz) beweisen den Eintritt der Reaktion an der OH-Gruppierung allein schon durch die verschiedenen Kopplungskonstanten. (Im Falle der N-Acylierung müßte zusätzlich ein Singulett das Vinylproton b anzeigen.) Folglich ist das Signal bei 12,45 dem N-H-Proton c zuzuordnen.

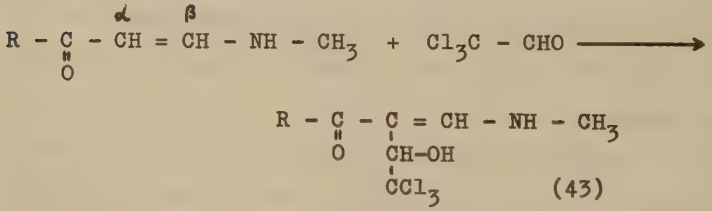
Betrachtungen an Kalottenmodellen zeigten, daß die Carbonesterbildung sterisch wesentlich ungünstiger als die Halogenierung sein sollte. Demzufolge sollte es auch möglich sein, durch Chlorierung zu α-halogenierten Aminen zu kommen. Alle dahinzielenden Versuche scheiterten aber an der Aufarbeitung der sich stets bildenden harzigen oder sirupartigen Massen.

Ebenfalls nur zu Harzen oder verkohlten Produkten führten alle Bemühungen, nach den verschiedenen bekannten Methoden die oben erwähnten Schiffschen Basen herzustellen. Dieses Ergebnis steht somit völlig im Einklang mit früheren Untersuchungen anderer Autoren[5]. Die gesuchten Verbindungen scheinen im Falle des Entstehens, infolge der Anhäufungen von Doppelbindungen, zu reaktiv zu sein[33].

---

33) G. Pieper, Houben-Weyl-Müller: Methoden d. org. Chemie. 4. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958, Bd XI/2 S. 83

So galt mein weiteres Interesse den sekundären vinylogen Säureamiden (1) (R_3=CH_3, R_4=H). Die an den primären gemachten Erfahrungen bei der Reaktion mit Chloral ließen hier ähnlich gute Ergebnisse erwarten. Der durch die Methylgruppe am Stickstoff bewirkte +I-Effekt mußte dort eine stärkere Basizität und damit eine erhöhte Reaktionsbereitschaft gegenüber dem Angriff eines Elektrophils hervorrufen.
Dies schien tatsächlich der Fall zu sein, denn die Substanzen (30), (31) und (33) (siehe S. 26) ergaben beim Vereinigen mit dem Reagens in der schon beschriebenen Weise jeweils neue Verbindungen, deren Analysen den erwarteten Addukten entsprachen.
Bei genauerer Untersuchung zeigte sich jedoch, daß ich es hier zwar auch mit einem Additionsprodukt, aber diesmal offenbar am α-C-Atom, zu tun hatte:

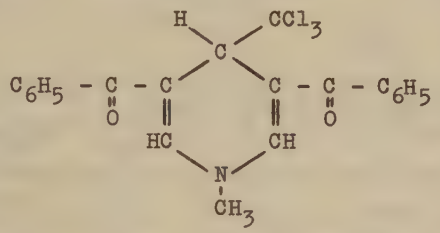


Addukt 43

Nr.	R	Ausb.	Fp.°C
(43a)	CH_3	85 %	128-30°
(43b)	$(CH_3)_3C$	85 %	110°
(43c)	C_6H_5	87 %	123°

Einen Hinweis auf den angenommenen Reaktionsverlauf erhielt

ich durch ein beim Kochen von (33) mit Chloral in Benzol entstehendes Produkt, das ich als Dihydropyridinabkömmling (44) identifizieren konnte:

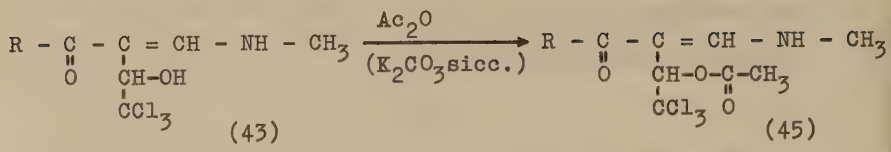


(44)

Allein aus dessen Formel - Näheres über die Bildungsweise an anderer Stelle - war ersichtlich, daß der Angriff des Aldehydes am α-C-Atom erfolgt sein mußte. Eine Bestätigung brachten spektroskopische Untersuchungen. Trotz der geringen Löslichkeit der Substanzen in den zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln und der deshalb erhaltenen undeutlichen Kernresonanzspektren war doch jeweils die unveränderte sekundäre Amidogruppierung durch das Auftreten eines Dubletts bei 3 ppm nachzuweisen. Gestützt wurde diese Auffassung einer am α-C-Atom eingetretenen Reaktion weiter noch durch Infrarot-Spektren. In einer Aufnahme von (43c) in verdünnter Methylenchloridlösung erschien, deutlich abgesetzt von der OH-Bande bei 3600 cm^{-1} (= 2,57 μ), das Signal für NH bei 3420 cm^{-1} (= 2,82 μ).

Als chemischer Nachweis der OH-Gruppierung bot sich erneut die Veresterung mit Acetanhydrid an. Ging ich nach der schon bei den N-Addukten (34) beschriebenen Methode vor, so erhielt ich, ohne Anwendung der Hydrolyse, je nach Ausgangssubstanz in Ausbeuten zwischen 40 und 80 Prozent

die entsprechenden Ester (45):



(43) (45)

Addukt (43)		Ester (45)		
Nr.	R	Nr.	Ausb.	Fp. °C
(43a)	CH_3-	(45a)	75 %	95-96°
(43b)	$(CH_3)_3C$-	(45b)	39 %	100°
(43c)	C_6H_5-	(45c)	48 %	132-34°

Von diesen neuartigen Verbindungen konnte ich auf Grund ihrer guten Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln einwandfreie NMR-Spektren erhalten, deren eines (45a) in Abb. 10 wiedergegeben ist (s. Anm. Seite 13):

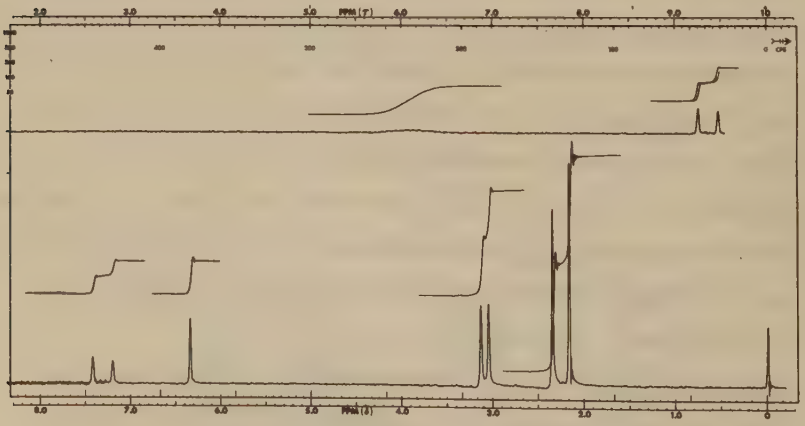
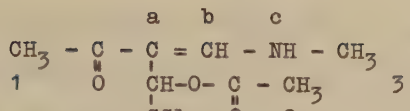


Abb. 10

NMR-Spektrum von 1-Methylamino-2-acetyl-3-acetoxy-4,4,4-trichlor-1-buten (45a)



(45a)

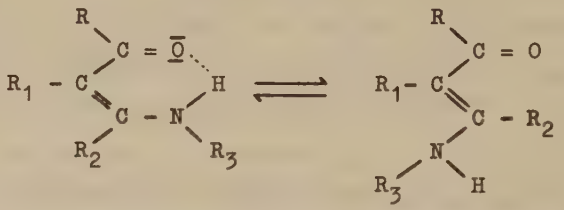
(Aufnahme: gesättigte Lösung in Deuterochloroform mit TMS als innerem Standard.)

Geht man bei der Zuordnung der Signale von der kleinsten Verschiebung gegen TMS aus, so liegt bei 2,17 ppm die Methylgruppe 1 als Singulett (in der Ausgangssubstanz (30) bei 2,02 ppm[34]), gefolgt von der Methylgruppe 2 der Estergruppierung bei 2,34 ppm ebenfalls als Singulett. Das bei 3,08 erscheinende Dublett muß der N-Methylgruppe 3 zugeordnet werden[34] und beweist so nochmals den Eintritt der Reaktion am α-C-Atom. Für das Proton a ergibt sich nun das Singulett bei 6,34, da das Dublett bei 7,32 ppm (J=13 Hz) nur dem Vinylproton b zukommen kann, dessen große Kopplungskonstante von Dudek u. Volpp[34] auf eine trans NH-CH-Kopplung zurückgeführt wird. Das N-H Proton c liegt als breite Schulter bei 10,5 ppm und wird durch das Integral, das im Verhältnis mit den übrigen übereinstimmt, nochmals deutlich ausgewiesen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei Umsetzung eines an seinen Vinylprotonen unsubstituierten sekundären vinylogen Säureamides mit Chloral offenbar die Ausbildung einer neuen C-C-Bindung am α-C-Atom begünstigt ist. Dies könnte auf den sterischen Bau des betreffenden Amides

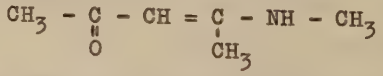
34) G.O. Dudek u. G.P. Volpp, J. Amer. chem. Soc. 85, 2697 (1963)

zurückzuführen sein. Wie aus der Literatur zu entnehmen ist[34)35)], können cis- und trans-Konfiguration vorliegen, die miteinander im Gleichgewicht stehen. In Lösung ist dieses normalerweise weitgehend zugunsten der cis-Form verschoben, da hier die Möglichkeit zur Stabilisierung durch Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken besteht:



In allen aufgeführten Beispielen muß also vorwiegend die cis-Form vorgelegen haben, die, bedingt durch die Abschirmung des N-H-Protons, das in einem quasiaromatischen System fest verankert war, nur noch die Angriffsmöglichkeit am α-C-Atom ließ.

Um so mehr war ich überrascht zu sehen, daß in β-Stellung substituierte Substanzen wie beispielsweise (32)[21)]



(32)

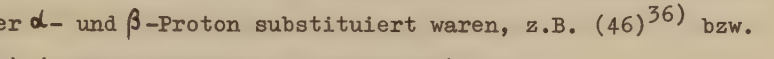
nicht in gleicher Weise reagierten. Es war trotz aller Bemühungen keine Reaktion zu erreichen, vielmehr trat unter energischeren Bedingungen Zersetzung ein.

Ein Kalottenmodell zeigte dann, daß in der cis-Form durch

35) G.O. Dudek u. R.H.Holm, J. Amer. chem. Soc. 84, 2691 (1962)

den Methylsubstituenten in β-Stellung dem Chloralmolekül der Zugang zum α-C-Atom verbaut war, womit also eine Bestätigung für den vermuteten Einfluß der Konfiguration auf den Reaktionsablauf vorlag.

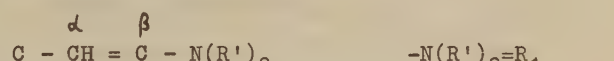
Setzte ich schließlich Verbindungen ein, bei denen α-Proton oder α- und β-Proton substituiert waren, z.B. (46)[36] bzw. (47) (Herstellung siehe prakt. Teil),



(46) (47)

so waren diese, wie erwartet, gegenüber Chloral bei Raumtemperatur völlig inaktiv und zersetzten sich spontan beim Erwärmen unter Abgabe von Methylamin.

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen konnte ich eine andere interessante Feststellung machen. Bei der Aufklärung des Verhaltens der am β-C-Atom substituierten Amide (siehe (32)) hatte ich auch, um das Vorliegen der Chelatform auszuschließen, tertiäre Amide eingesetzt (48):



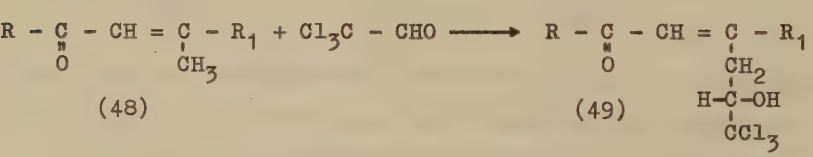
(48)

Diese reagierten beim Vereinigen mit äquimolaren Mengen frisch destillierten Chlorals in Benzol in guten Ausbeuten zu 1:1 Addukten, wie aus den Elementaranalysen der nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren analysenreinen neuen Substanzen zu ersehen war.

---

36) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1575 (1930)

Nach den bisherigen Erfahrungen sollte die Addition am α-C-Atom erfolgt sein, doch konnte ich diese Möglichkeit ausschließen, da vergleichende Betrachtungen an Kalottenmodellen eindeutig zeigten, daß dem sperrigen Chloralmolekül durch die Methylgruppe am β-C-Atom der Zugang verbaut war. Der Eintritt der Reaktion auch bei solchen Verbindungen, bei denen R- ein Phenylrest war, ließ darum vermuten, daß die räumlich leicht zugängliche Methylgruppe der Angriffsort war:



(48) (49)

Ausgangssubstanz (48)				Addukt (49)		
Nr.	Lit.	R	R_1	Nr.	Fp. °C	Ausb.
(48a)	37)	C_6H_5	Morpholino	(49a)	129-31°	81 %
(48b)	38)	CH_3	Pyrrolidino	(49b)	126°	47 %
(48c)	39)	CH_3	Dimethylamino	(49c)	123°	60 %
(48d)	40)	CH_3	Diäthylamino	(49d)	100°	25 %

Die Bestätigung für die Richtigkeit dieser Annahme und damit der Struktur (49) konnte ich auf mehreren Wegen erhal=

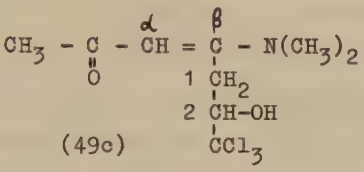
37) R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar u. R. Ugo, Gazz. chim. ital. 92, 1040 (1962), ref. C.A. 58, 12560^c (1963)

38) N.J. Leonard u. J.A. Adamcik, J. Amer. chem. Soc. 81, 595 (1959) bes. 599

39) K.W.F. Kohlrausch u. A. Pongratz, Mh. Chem. 70, 235 (1937)

40) V.W. Gash, U.S.Patent 2 976 285 Mar. 21, 1961 ref. C.A. 55, 16574^c

ten. Ein von Substanz (49c) angefertigtes Massenspektrum brachte zwar keine verwertbaren Hinweise auf die Struktur,

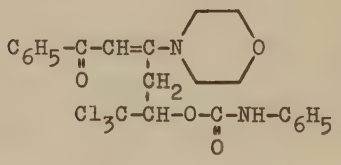


(49c)

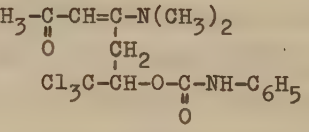
es bestätigte aber zumindest das errechnete Molekularge= wicht von 274, das mit den üblichen Methoden sowohl wegen der schlechten Löslichkeit aller Addukte in organischen Lösungsmitteln als auch wegen der leichten Zersetzlichkeit bei höheren Temperaturen nicht genau zu erhalten war (bei Erreichen des Schmelzpunktes tritt in jedem Falle Zerset= zung ein). Wegen der geringen Löslichkeiten der neuen Sub= stanzen waren auch die Kernresonanzspektren sehr undeut= lich. Eine Zuordnung wurde noch dadurch erschwert, daß im Bereich zwischen 3 und 5 ppm, wo die Signale der CH_2-Gruppe lagen, zusätzlich die der N-Substituenten auftraten.
Bei näherer Betrachtung von Substanz (49c), deren NMR-Spektrum noch am einfachsten zu deuten sein sollte, zeigte sich am Kalottenmodell, daß die freie Drehbarkeit sowohl um die Achse C_β-C_1 als auch C_1-C_2 aufgehoben war. Als Fol= ge daraus ergibt sich, daß die beiden Protonen am C_1 nicht mehr gleich sind und mit den Nachbarprotonen am C_2 ver= schieden koppeln müssen (ABX-System). Das dabei entstehen= de Multiplett konnte wegen der obengenannten ungünstigen Bedingungen nicht aufgeschlüsselt werden.
Eindeutige Hinweise auf die allgemeine Struktur (49) er= hielt ich durch den Vergleich der Infrarotspektren von

Ausgangssubstanz (48c) und Addukt (49c), die beide die charakteristischen Banden für die C=O- bzw. C=C-Valenz=schwingung aufwiesen. Verbindung (49c) zeigte zusätzlich eine breite Bande bei 3300-2600 cm^{-1} (= 3-3,85μ), die auch in verdünnter Methylenchloridlösung erhalten blieb und so auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbildende OH-Gruppe hindeutete[41)32)]. Wahrscheinlich wird die Brücke zum Stickstoffatom gehen, da so die Bildung eines Sechs=ringes ermöglicht wird.

Einen sicheren chemischen Nachweis für die OH-Gruppierung konnte ich durch Umsetzung von (49a) und (49c) mit Phenyl=isocyanat zu den entsprechenden Urethanen (50) und (51) erbringen:



(50)



(51)

Diese entstanden bei 24-stündigem Rühren äquimolarer Mengen Addukt und Phenylisocyanat in wenig Aceton und zerfielen beim Erhitzen über den Schmelzpunkt, ebenso wie die Aus=gangsaddukte, sogleich unter Gasentwicklung.

Ihre Identifizierung gelang ohne Schwierigkeiten durch IR-Spektren. Das in Abb. 11 (S.49) gezeigte Spektrum von (51) läßt deutlich die beiden für die Urethanstruktur wesentli=chen Merkmale erkennen. Die Banden bei 3200 cm^{-1} (= 3,13μ) und bei 1745 cm^{-1} (5,72μ) sind der NH-Valenzschwingung und

41) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konsti=tution. Verlag D. Steinkopff (1955) S. 79

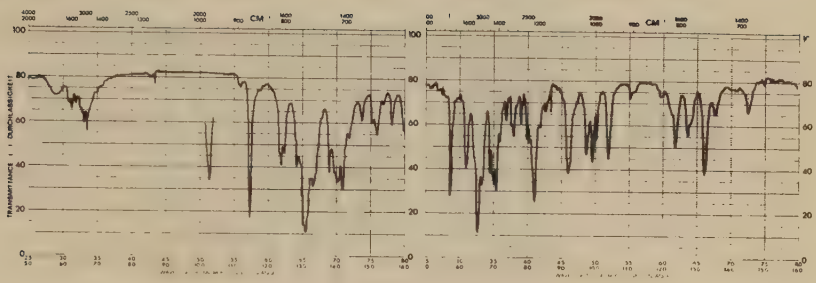


Abb. 11

IR-Spektrum des Phenylurethans (51)-(KBr-Preßling)

der Urethancarbonylgruppe zuzuordnen, die somit weit abgesetzt vom Signal der zweiten Carbonylgruppe aus der Ausgangssubstanz, die jetzt bei 1615 cm^{-1} = 6,19 μ liegt[38], erscheint[42)32)]. Eine OH-Bande ist nicht mehr vorhanden.

Schließlich konnte ich den Erhalt des konjugierten Systems bei den Folgeprodukten (49a) und (50) gegenüber der Ausgangssubstanz (48a) mit Hilfe von UV-Spektren beweisen. Wie aus Abb. 12 (S.50) hervorgeht, ist keine wesentliche Veränderung in der Lage der Absorptionsmaxima festzustellen. Bei der Messung in Chloroform befinden sie sich bei 330 nm (48a), 350 nm (49a) und 336 nm (50) und zeigen so nach wie vor das Vorhandensein des Chromophors

---

42) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution (1955) S. 176, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt

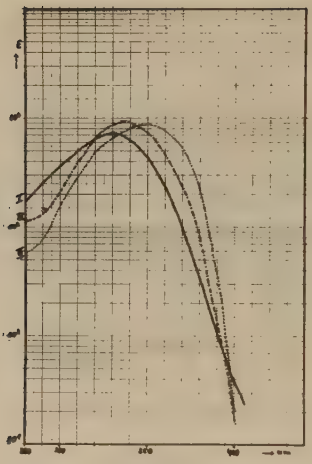


Abb. 12

UV-Spektren I: 3-Morpholino-2-buten-1-phenyl-1-on (48a)
in Chloro= II: 3-Morpholino-6,6,6-trichlor-5-hydroxy-
form 2-hexen-1-phenyl-1-on (49a)
III: Phenylurethan aus (49a) mit Phenyliso=
cyanat (50)

$\rangle\ddot{N} - \underset{|}{C} = \underset{|}{C} - \underset{|}{C} = \ddot{O}$ an[43)44)].

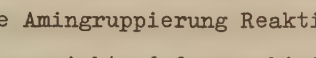
Eine Addition des Isocyanates an die Doppelbindung, wie sie mehrfach bei Enaminen beschrieben ist[45)], war somit ausgeschlossen. Erneut konnte ich an Hand des Kalottenmo= dells zeigen, daß die noch bleibende Möglichkeit des An= griffs des Phenylisocyanates am α-C-Atom unter Bildung des entsprechenden Enamids sterisch unmöglich ist und so

43) W. Simon u. Th. Clerc, Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden. Akad. Verlagsges. Frankfurt/M. 1967

44) K. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones u. B.C.L. Weedon, J. chem. Soc. (London) 1946, 45

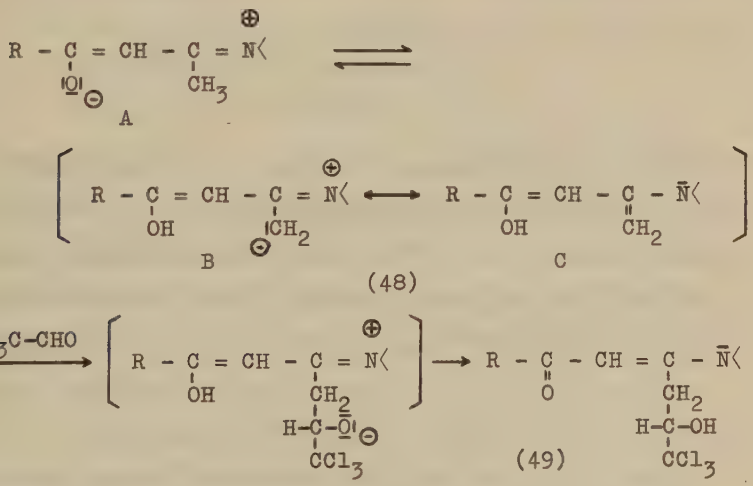
die spektroskopischen Befunde untermauern.

Der Angriff des Chlorals an der Methylgruppe ist wahrscheinlich so zu erklären, daß erst durch die als Elektronendonator wirkende Amingruppierung Reaktionsfähigkeit bewirkt wird. Hierfür spricht, daß verschiedene Versuche, auch Crotonophenon (52)[46] unter entsprechenden Bedingungen mit Chloral zur Umsetzung zu bringen, erfolglos blieben:



(52)

Eine nähere Betrachtung der verschiedenen möglichen mesomeren und tautomeren Grenzformen der Grundstruktur (48) bringt die Erklärung:



(48)

(49)

45) S. Hünig. K. Hübner u. E. Benzing, Chem.Ber. 95,926(1962)
M. Perelman u. S.A. Mizsak, J.Amer.chem.Soc. 84,4988(1962)
G. Opitz u. J. Koch, Angew. Chem. 75, 167 (1963)
W. Ried u. W. Käppeler, Liebigs Ann.Chem. 673,132 (1964)
A.K. Bose u. G. Mina, J. org. Chemistry 30, 812 (1965)

Man erkennt in (48C) ein Enamin, dessen Reaktionen mit Elektrophilen bekanntlich meistens über einen Mechanismus formuliert werden, der eine polare Form, wie sie in (48B) vorliegt, voraussetzt. So gesehen wird das Versagen der Addition bei Acrylophenon gut verständlich.

Ähnlich wie bei den Umsetzungen mit Chloral wollte ich anschließend mit Formaldehyd verfahren. Auch hier bestanden, wie schon erörtert, mehrere Möglichkeiten zur Reaktion, wenn man von den primären vinylogen Säureamiden ausging (1) (R_1=R_2=R_3=R_4=H). Nach den mit Phenylisocyanat und Chloral gemachten Erfahrungen war ein Angriff des Carboniumions am Stickstoff zu erwarten, wobei Methylolverbindungen (53) entstehen sollten:

$$R - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - CH = CH - NH - CH_2OH$$

(53)

Gab ich äquimolare Mengen des Amides und Formaldehydlösung unter Zusatz von wenig Kaliumcarbonat als basischem Katalysator zusammen, so trat sogleich unter Erwärmung Reaktion ein, und nach längerem Stehenlassen oder kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade (etwa 1/2 Stunde) fielen entweder Kristalle aus oder es trat Abscheidung sirupartiger Niederschläge ein, die nach Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht werden konnten.

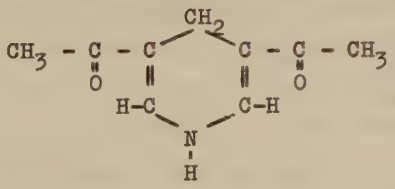
Mehrere Abwandlungen der Versuchsbedingungen, wie Erwärmen mit Paraformaldehyd oder Arbeiten mit wäßriger Form-

---

46) R.C. Fuson, R.E. Christ u. G.M. Whitman, J. Amer. chem. Soc. 58, 2450 (1936)

aldehydlösung unter Eiskühlung und anschließendes Stehenlassen bei Raumtemperatur, führten stets zu den gleichen Ergebnissen. Da die Schmelzpunkte der Reaktionsprodukte bei 200°C für Methylolverbindungen ungewöhnlich hoch erschienen und zudem die Elementaranalysen nicht zutrafen, führte ich mit der aus 1-Amino-1-buten-3-on (24)[19] gewonnenen Verbindung (54) (Fp=243°C) eine Molekulargewichtsbestimmung durch, die nicht, wie erwartet, den Wert 115, sondern 182 erbrachte. Die gewünschte Methylolverbindung lag also nicht vor. Eher konnte, bei einem Vergleich der Werte, die Vermutung aufkommen, daß es sich um ein sekundär entstandenes Kondensationsprodukt handeln mußte. Hierin wurde ich noch bestärkt, als ich bei einer neuerlichen Umsetzung mit Paraformaldehyd eindeutig das Entweichen von Ammoniak und im Kühler Kondenswasser nachweisen konnte.

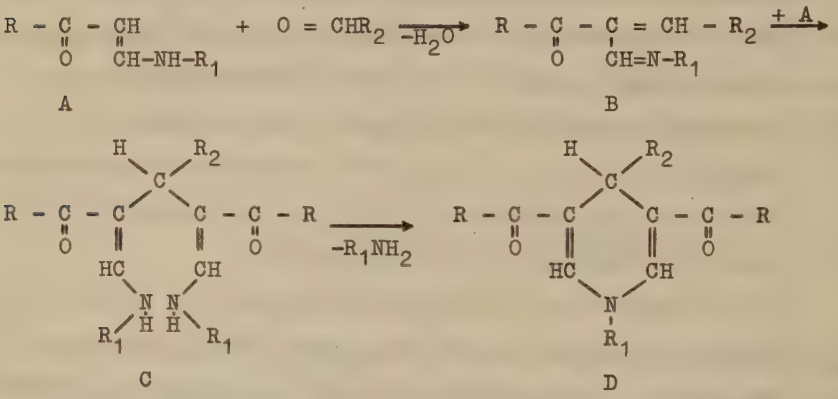
Mit Hilfe der verschiedenen spektroskopischen Methoden gelang es mir dann, die Struktur aufzuklären. Zusammen mit dem Hinweis aus dem UV-Spektrum auf den erhaltenen Chromophor $\geq\bar{N}-\underset{|}{C}=\underset{|}{C}-C=O$ und der Anzeige einer NH-Gruppierung im Infrarot war es nicht mehr allzu schwer, aus dem Kernresonanzspektrum das Vorliegen der Dihydropyridinstruktur (55)



(55)

herauszulesen, wofür auch Analysenergebnisse und Molekulargewichtsbestimmung sprachen.

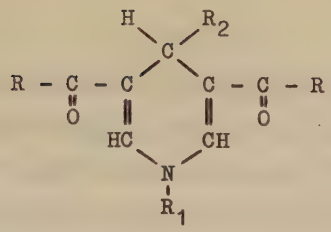
Der Bildungsmechanismus ist analog der Hantzschen Dihydro=pyridinsynthese[47] anzunehmen. Die Reaktion wird durch die Kondensation des Aldehydes mit dem Amid A zur Alkylidenver=bindung B eingeleitet, die sich dann entsprechend einer Michael-Addition mit einem weiteren Mol Amid zu C umsetzt. Anschließend tritt unter Abspaltung von Amin (in unserem Beispiel Ammoniak) der Ringschluß zum Dihydropyridin-Deri=vat D ein:



Diese Formulierung des Mechanismus legte ergänzend Umset=zungen mit sekundären vinylogen Säureamiden nahe, wobei ich wie bei den primären als Aldehydkomponente auch Benzaldehyd verwendete. Ich erhielt so in gleicher Weise die in der folgenden Tabelle aufgeführten, bisher noch nicht beschrie=benen Verbindungen:

---

47) A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. 215, 1 (1882)



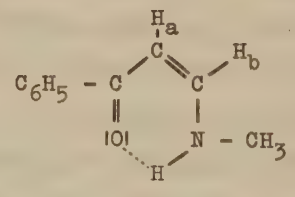
(56)

Nr.	R	R_1	R_2	Fp.°C
(56a)	C_6H_5	H	H	250-52°
(56b)	CH_3	CH_3	H	155°
(56c)	C_6H_5	CH_3	H	172°
(56d)	C_6H_5	H	C_6H_5	245-48°
(56e)	C_6H_5	CH_3	C_6H_5	222°
(44)	C_6H_5	CH_3	CCl_3	275°

Einige der in obiger Tabelle aufgeführten Verbindungen zeigten in fast allen Lösungsmitteln eine intensive Fluo=rescenz, die als guter Indikator für deren Entstehung be=ziehungsweise Vorhandensein bei einer Reaktion dienen konnte. Doch schien es möglich, daß mitgebildete und bei der Umkristallisation mitgeschleppte höhere Polymere die Ursache dafür waren. An Hand von Substanz (56b), die im Molekül keine Aromaten enthält und durch Sublimation ge=reinigt wurde, konnte ich zeigen, daß dies nicht zutraf. Nach wie vor fluorescierte sie in Methanol, Äthanol, Was=ser und anderen Solventien, obwohl sie sich dünnschicht=chromatographisch als einheitlich nachweisen ließ. Ihre Absorptionsmaxima im UV-Bereich (in äthanolischer Lösung) lagen bei 410, 315, 278 und 233 nm. Die gelbe Farbe und die Fluorescenz in Lösung konnten also durchaus in obigem

Sinne als Nachweis Anwendung finden. Bei Durchsicht der Literatur stellte ich fest, daß schon 1958 Goro Inoue[48] bei der Umsetzung N-substituierter Aminovinylketone mit Aldehyden derartige Substanzen erhalten hatte; meine Befunde wurden auch durch eine Arbeit von Micheel und Dralle[19] bestätigt, die wie ich aus 1-Amino-1-buten-3-on (24) mit Formaldehyd das Dihydropyridin (55) gewannen.

Bisher hat man diese Verbindungen durch Erhitzen dargestellt. Meine Versuche lehrten, daß die Reaktionen bereits in der Kälte ablaufen und auch in indifferenten Lösungsmitteln möglich sind. Besonders leicht bildet sich das Benzaldehydderivat (56e). An ihm sollen auch die charakteristischen Signale im NMR-Spektrum diskutiert werden.
Die Ausgangssubstanz (33) ist schon gründlich untersucht worden.



(33)

N-Methyl:	3,04 ppm
H a	: 5,68 "
H b	: 6,88 "
NH	:10,20 "

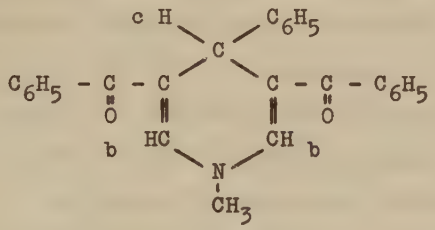
Sie liegt in Deuterochloroformlösung fast ausschließlich in der cis-Form vor[34)35)49)], die, wie schon (S. 44) erwähnt, durch die Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrücke und damit der Entstehung eines quasiaromati-

48) Goro Inoue, J. chem. Soc. Japan, 79, 1243 (1958) ref. Zentralbl. 1959, 13792

49) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl u. H. Huber, Chem. Ber. 99, 2526 (1966)

schen resonanzstabilisierten Systems begünstigt ist. Die Konfigurationszuordnung ergibt sich aus den Kopplungskonstanten der Vinylprotonen, die für das cis-Isomere bei 8-9 Hz und für das trans-Isomere bei 13-14 Hz liegen müssen.

Unter Heranziehung der für die Ausgangssubstanz bekannten Lage der Signale (in ppm gegen TMS) ist eine klare Zuordnung der Struktur von (56e) möglich (in $CDCl_3$):



(56e)

Bei Betrachtung der Formel zeigt sich, daß man, unter Außerachtlassen der Phenylprotonen, drei Singuletts erwarten muß:

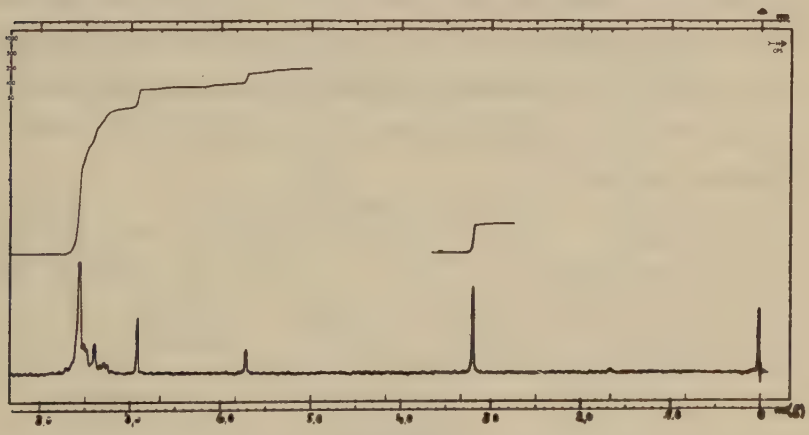


Abb. 13

NMR-Spektrum des N-Methyl-3,5-dibenzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridins (56e)

Dies ist auch der Fall. Sie befinden sich bei (δ):

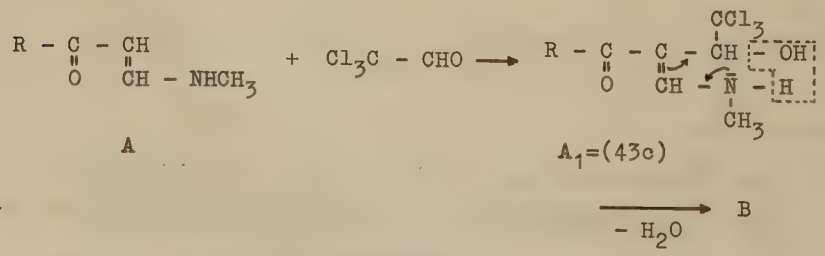
3,20 ppm N-Methyl

5,73 ppm H_c

6,88 ppm H_b

Das Flächenverhältnis stimmt mit der theoretisch geforderten Protonenzahl gut überein (N-Methyl:H_c:H_b:Phenyl = 3:1:2:15). Das Überwiegen der ringartigen cis-Form dürfte, wenn man an die Erörterung der verschiedenen Reaktionsstellen der vinylogen Säureamide anknüpft, wie beim Chloral der Hauptgrund des Versagens der Reaktion am Stickstoff sein, da der Wasserstoff stark zur Brückenbildung beansprucht wird und daraus sekundär eine zusätzliche sterische Begünstigung des α-Kohlenstoffatomes resultiert.

Das in die Tabelle mit aufgenommene Produkt (44) wurde bereits zum Beweis der Chloraladdition am α-C-Atom der an der Vinylgruppe unsubstituierten sekundären Amide genannt. Es war beim Erhitzen des Adduktes (43c) entstanden. Diese Additionsverbindung kann jetzt gut die Richtigkeit des Mechanismus der Dihydropyridinbildung bestätigen und hier sogar als neu gefaßtes Zwischenglied vor B (S. 54) eingeschoben werden:



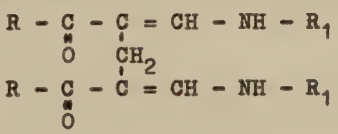
Allerdings ist mit der Isolierung von A_1 nunmehr ein zweiter Weg zum postulierten Zwischenprodukt C denkbar, das

durch die Kondensation eines Moleküls A_1 mit der Ausgangssubstanz A, etwa der Aminalbildung entsprechend, zu erhalten sein müßte.

Der Versuch lag nun nahe, die beiden Zwischenstufen B und C zu fassen.

Da bei der Umsetzung der primären Amide teilweise schon in der Kälte Ringschluß eintrat, war es hier von vornherein ziemlich aussichtslos, zum Erfolg zu kommen. Bei den sekundären Amiden bestand größere Hoffnung, da hier der Ringschluß meist erst durch Wärmezufuhr erfolgte. In der Tat konnte ich bei einmonatigem Stehenlassen von 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) mit Paraformaldehyd bei Raumtemperatur die gesuchte Verbindung C in geringer Ausbeute isolieren (57a). Diese war auch durch Kochen von (30) mit Paraformaldehyd in Äther oder Methylenchlorid zu erhalten und schmolz nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton scharf bei 192°C.

Auf ähnliche Weise konnte ich noch drei weitere Analoge gewinnen, die nachfolgend aufgeführt sind:



(57)

Ausgangsverbindung				Endprodukt C (57)		
Nr.	Lit.	R	R_1	Nr.	Fp.°C	Ausb.
(30)	25)	CH_3	CH_3	(57a)	192°	10 %
(33)	26)	C_6H_5	CH_3	(57b)	195°	40 %
(58)	50)	CH_3	p-C_6H_4Cl	(57c)	228°	30 %
(59)	50)	CH_3	p-$C_6H_4CH_3$	(57d)	217-19°	33 %

Den Strukturbeweis konnte ich eindeutig durch NMR-Spektren erbringen, wobei auch andere analytische Methoden zur Unterstützung herangezogen wurden. So waren der negative Ausfall des Formaldehydnachweises mit Chromotropsäure[8] und besonders das Vorhandensein einer deutlichen NH-Bande im Infrarotspektrum wichtige Hinweise, die von vornherein den Schluß auf eine Reaktion am α-C-Atom nahelegten:

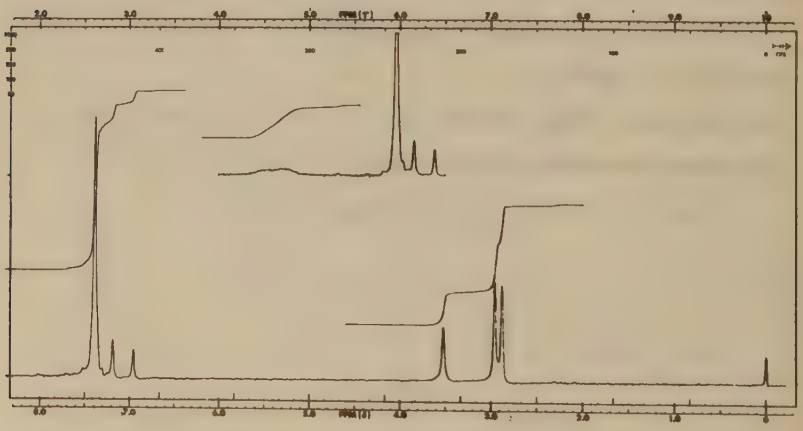
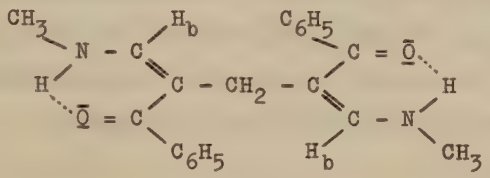


Abb. 14

NMR-Spektrum von 1,5-Di-(methylamino)-2,4-dibenzoyl-1,4-dipenten (57b)

50) H. Böhme, G. Berg u. H. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 297, 321 (1964)

Bei einem Blick auf das in Abb. 14 gezeigte Spektrum von Substanz (57b) erkennt man, daß das oben erwähnte Vinyl=proton a (siehe S. 56) der Ausgangssubstanz[34)35)49)], das bei 5,68 ppm als Dublett zu erwarten wäre, nicht mehr vor=



(57b)

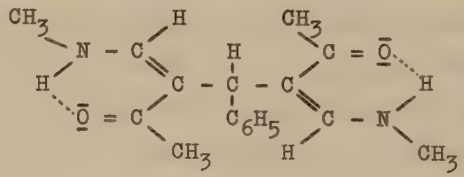
handen ist. Ebenso fällt die Aufspaltung des Vinylprotons b zum Quadruplett weg, zeigt aber durch sein Vorhandensein als Dublett bei 7,07 ppm zusammen mit dem Dublett der N-Methylgruppe (2,92 ppm) und einer Schulter bei 8,7 ppm für NH die Unversehrtheit der sekundären Amidogruppierung an. Die Intensität der Signale, die der theoretisch geforder=ten entspricht ($N\text{-}CH_3$:CH_2:H_b:Phenyl:NH = 3:1:1:5:1) läßt darüber hinaus keine Zweifel zu.

Die Tabelle gibt eine Zusammenfassung der durch Kernreso=nanzspektren erhaltenen Daten dreier der genannten Sub=stanzen (in $CDCl_3$):

Substanztyp C (57) — Verschiebung (δ) in ppm gegen TMS (Kopplungskonstante J in Herz)

Nr.	R	R_1	R	R_1 (J)	CH_2	H_b (J)	NH (J)
(57a)	CH_3	CH_3	2,15	3,01 (4,5)	3,15	7,32 (13,2)	8,15
(57b)	C_6H_5	CH_3	7,39	2,92 (4,8)	3,52	7,07 (13,5)	8,70
(57c)	CH_3	p-C_6H_4Cl	2,33	7,10 (4,5 u. 12,0)	3,38	7,75 (6,0)	10,40 (6,0)

Bemerkenswert und eine weitere Bestätigung des Gefundenen ist die Tatsache, daß bei (57c) die Kopplung zwischen NH und Vinylproton b gut zu erkennen ist (6,0 Herz). Das Signal für NH erscheint hier deutlich als Dublett.
Ein den Umsetzungen mit Formaldehyd analoges Zwischenprodukt konnte ich bei der Reaktion von (30) mit Benzaldehyd fassen. Es entstand bei dreitägigem Rühren mit der äquimolaren Menge Benzaldehyd in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 168°C:



(58)

Obwohl die ferner unternommenen Versuche, Vertreter des Zwischenproduktes B zu fassen, mißlangen, dürften die übrigen Befunde darauf hindeuten, daß der Weg der Reaktion nach Art der Hantzschen Dihydropyridinsynthese stark begünstigt ist. Wenig Hoffnung blieb auch, die Umsetzung der betreffenden vinylogen Säureamide mit Formaldehyd am Stickstoff zu bewerkstelligen, wie es mit Chloral zumindest bei den primären Amiden der Fall war. Die bei der Reaktion von primären Amiden mit Formaldehyd oder Benzaldehyd entstandenen Sirupe, aus denen oft erst nach mehreren Tagen die beschriebenen kristallinen Produkte der Dihydropyridinreihe isoliert wurden, konnten durchaus die durch einen primären Angriff des Aldehydes am Stickstoff entstehenden Schiffschen Basen (59) enthalten, die aber, wegen

$$R - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - CH = CH - \bar{N} = CH - R_1$$

(59)

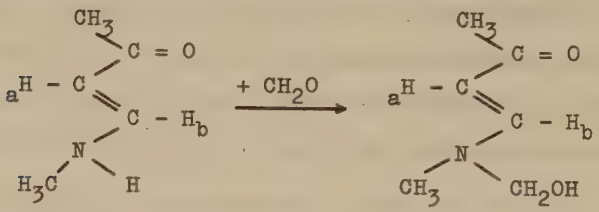
der starken Neigung zur Polymerisation, nicht zu fassen waren und so wahrscheinlich zu einem großen Teil an dem un= übersichtlichen Verlauf der Reaktion Schuld hatten. Sicher ist die verhältnismäßig bequeme Isolierung der Zwischenpro= dukte C nur an sekundären Amiden (siehe S. 59) u.a. dem Um= stand zuzuschreiben, daß hier diese Möglichkeit entfällt.

Die größte Aussicht, Produkte der Umsetzung am Stickstoff zu fassen, bestand nach den bisherigen Ergebnissen bei den sekundären vinylogen Säureamiden, die aber, wie schon er= wähnt, normalerweise überwiegend in der dafür wenig zugäng= lichen cis-Form vorliegen. Wollte ich zu einem Erfolg kom= men, so mußte ich von Verbindungen ausgehen, bei denen dies nicht oder zumindest nur eingeschränkt der Fall war. Nach Untersuchungen amerikanischer Autoren[34] sollen bei 4-Alkylamino-3-buten-2-on je nach der Größe des Alkylsub= stituenten in Lösung oder in reiner Form Gleichgewichtsge= mische von cis- und trans-Form vorliegen; interessant war dabei besonders, daß das flüssige reine 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) überwiegend die trans-Verbindung sein soll.

Dies war der Anlaß, erneut Versuche zur Umsetzung mit Form= aldehyd vorzunehmen.

Tatsächlich trat beim Verrühren äquimolarer Mengen (30) und Paraformaldehyd schon bei Raumtemperatur Reaktion ein. Der Formaldehyd begann sich unter starker Erwärmung zu einem klaren, rotbraunen Sirup aufzulösen, der nach einigen Mi=

nuten durch Kratzen spontan zu einem dicken Kristallbrei erstarrte. Waschen und Umkristallisieren aus Aceton ergab farblose, balkenartige Kristalle vom Schmelzpunkt 92°C, die in der CHN-Analyse gut mit den für die Methylolverbindung (60) errechneten Werten übereinstimmten:



(30) (60)

Auch die übrigen physikalischen und chemischen Eigenschaften deuteten darauf hin, wie beispielsweise die leichte Löslichkeit in Wasser und die Zersetzung an der Luft unter Formaldehydabgabe und Gelbfärbung.

Die gleiche gelbe Farbe und schwache Fluorescenz traten bei der Hydrolyse des Produktes auf, was auf eine sekundäre Bildung des Dihydropyridinderivates hindeutet, das in Lösung diese Eigenschaften aufweist. Dadurch bedingt machte eine quantitative Erfassung des bei der Hydrolyse entstehenden Formaldehydes Schwierigkeiten. Die acidimetrische Bestimmung mit Hydroxylamin nach W. Krause[51] und auch die photometrische Methode[8] nach Bremanis waren wegen der Eigenfarbe der Lösung nicht durchführbar. Allein durch Dimedonzusatz[52] zum wäßrigen Hydrolysat war ein, wenn auch nicht beweisender, so doch als Hinweis brauchbarer Wert von 40 Prozent der Theorie zu erhalten.

Die Konkurrenzreaktion zum Dihydropyridinderivat lief also

immer noch zu schnell ab und stand einer eindeutigen Identifizierung im Wege. Das IR-Spektrum einer Lösung in Methylenchlorid zeigte jedoch durch eine Bande bei 3610 cm^{-1} (= 2,77μ) das Vorhandensein einer OH-Gruppe an und wies durch eine starke Bande bei 965 cm^{-1} (= 10,36μ) auf an der Vinylgruppe trans-ständige Protonen hin[32].

Eine Bestätigung dieser Feststellung erbrachte das Kernresonanzspektrum, das für die Struktur (60) sprach:

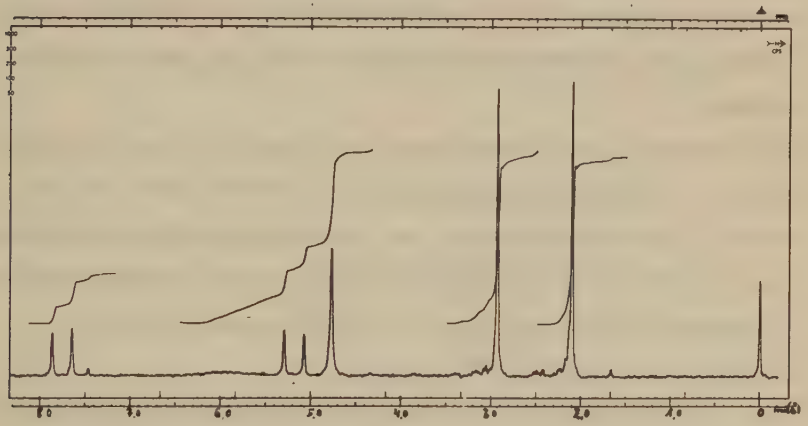


Abb. 15

NMR-Spektrum von 4-N-Methyl-N-hydroxymethyl-3-buten-2-on (60) in $CDCl_3$

Zur Deutung lassen sich die Literaturangaben über die Ausgangssubstanz (30)[34] gut verwenden (Formel siehe S. 64). In der trans-Form wird dem Proton a ein Dublett bei 5,18 ppm mit der Kopplungskonstanten J=13,3 Hz zugewiesen. Genau die

51) W. Krause, Pharm.Zentralhalle Deutschland, 90,218 (1951)
52) E. Heuser, Houben-Weyl-Müller, Methoden d. org. Chemie 4. Auflage, Stuttgart 1953, Band 2 S. 456

gleichen Daten treffen für das entsprechende Proton in (60) zu. Das Methylsingulett der Acylgruppe liegt bei 2,10 ppm und das Singulett bei 2,94 ppm rührt vom N-Methyl-substituenten. Bleibt noch das Dublett bei 7,75 ppm für das Vinylproton b und das Singulett der CH_2-Gruppe mit der Lage 4,76 ppm, dessen Ausbildung durch den schnellen intermolekularen Austausch der OH-Protonen und damit dem Wegfall der Kopplung erklärt werden kann[53]. Bei mittelschnellem Austausch sollen breite unstrukturierte Hydroxylbanden entstehen, was für die breite Schulter bei 6,0 ppm zutreffen würde.

Ein Vergleich der Intensitäten der Signale (CH_3:CH_3-N:CH_2:H_a:H_b = 3:3:2:1:1) zusammen mit dem Verschwinden des Dubletts der N-Methyl-Gruppe und des Quadrupletts des Protons b, die beide durch Kopplung mit dem in der Ausgangssubstanz vorhandenen NH-Proton entstanden waren, unterstreichen nochmals die postulierte Struktur.

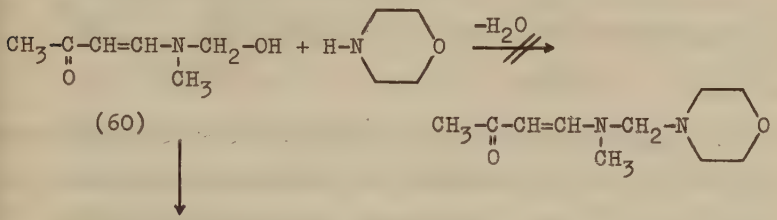
Zur weiteren Charakterisierung sollten Reaktionen an der Hydroxylgruppe dienen. Ich führte Umsetzungen mit Säurechloriden und Säureanhydriden durch, um eventuell zu Estern zu gelangen. Mit Isocyanaten sollten Urethane entstehen und mit Chlorameisensäureester wurde die Bildung des Kohlensäureesters erwartet.

Die in den meisten Fällen entstehenden Sirupe waren nicht destillierbar und zeigten auch beim Stehenlassen über mehrere Monate keine Kristallisation. Offenbar entstand immer wieder das stabile und deshalb in seiner Bildung besonders

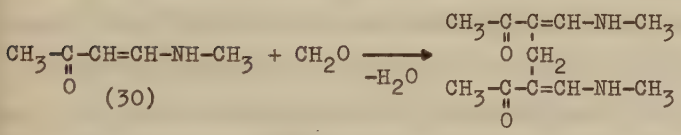
53) H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organ. Chemie, Springer Verlag 1965 S. 116

begünstigte Dihydropyridin, das leicht an seiner intensiven Fluorescenz in allen Lösungsmitteln zu erkennen war.

Bei einem Versuch, die Hydroxymethylverbindung (60) durch Kochen mit Morpholin in benzolischer Lösung zum N,N-Acetal zu kondensieren, konnte ich beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches neben Morpholin nur noch die Bis-Verbindung (57a), also die Vorstufe des Dihydropyridins, isolieren:



(60)



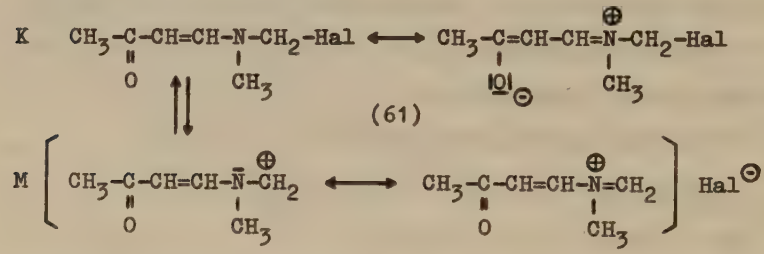
(30)

(57a)

Wollte ich diesen unerwünschten Reaktionsverlauf ausschalten, so mußte ich versuchen, am α-C-Atom substituierte primäre oder sekundäre vinyloge Säureamide zu Hydroxymethylverbindungen umzusetzen. Doch von neun derartigen Verbindungen reagierte keine wie erhofft, sondern es entstanden entweder zähflüssige Sirupe oder es trat unter drastischeren Bedingungen Zersetzung ein.

Nachdem ich auf diesen Wegen zu keinem Ergebnis gekommen war, versuchte ich das entsprechende α-halogenierte Amid darzustellen, das als vinyloges besonders interessant sein mußte, da es nach Reaktionsfähigkeit und physikalischen Eigenschaften eine Zwischenstellung zwischen α-halogenier=

ten Amiden und Aminen einnehmen sollte, was deutlich wird, wenn man es wie H. Böhme und Mitarbeiter[54] als Carbenium-Immonium-Salz formuliert:



(61)

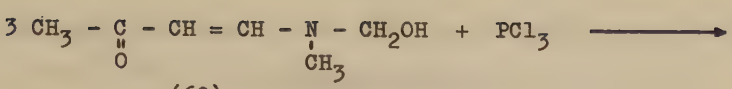
Hiernach hängt die Aktivität des Halogens, dessen Reaktionsfähigkeit durch eine Vielzahl von Umsetzungen bewiesen ist, weitgehend davon ab, wie weit das Gleichgewicht von der kovalenten Form K zur mesomeriestabilisierten M des Onium-Ions verschoben ist. Bei Säureamiden erschwert die Carbonylgruppe in ihrem Bestreben zur Aufrichtung somit die Ausbildung des Immonium-Carbonium-Ions[55]; die Vinylgruppe sollte eine gewisse Abschwächung dieses Effekts dadurch bewirken, daß hier die Immoniumstruktur durch Entstehung eines konjugierten Systems begünstigt wird und es damit zur oben erwähnten Zwischenstellung kommt.

Nach vielen vergeblichen Versuchen mit Phosphorpentachlorid[1] und Thionylchlorid[56] gelang mir schließlich die Umsetzung von (60) zum α-halogenierten Amid (61) mit Phosphortrichlorid in absolutem Äther in nahezu quantitativer Ausbeute:

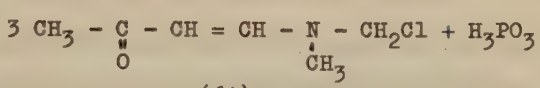
---

54) H. Böhme, E. Mundlos u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1958)

55) N. Kreutzkamp, H. Meerwein u. R. Stroh, Houben-Weyl-Müller, Methoden der org.Chemie, Stuttgart 1960, Band V/4 S. 679



(60)



(61)

Das schwachgelbe lockere Pulver, das ich nach dem Trocknen im Feinvakuum erhielt, war äußerst hygroskopisch und ging schon bei geringster Luftberührung in einen braunen Sirup über. Aus diesem Grunde wurde der gesamte Arbeitsgang in einer Spezialschliffapparatur[12)] ausgeführt, von der aus die Substanz ohne Luftberührung in das "Trockengefäß" eingebracht werden konnte. Eine anschließende gravimetrische Chloridbestimmung in wäßriger Hydrolyselösung als Silberchlorid, ergab mit 84,5 Prozent der Theorie einen Wert, der das Vorhandensein des α-halogenierten Amides anzeigt. Eine Bestimmung des Formaldehydes war aus den schon genannten Gründen nicht durchführbar. Aber auch alle Versuche, zu Umsetzungsprodukten mit NH- oder CH-aciden Verbindungen zu kommen und so auf chemischem Wege die Konstitution zu sichern, blieben ohne Erfolg, stets, schon unter mildesten Bedingungen, schien Spaltung der Substanz und Reaktion zum Dihydropyridinderivat einzutreten.

Der Nachweis für die Entstehung der N-Hydroxymethyl-Verbindungen sekundärer vinyloger Säureamide dürfte trotzdem als erbracht anzusehen sein. Ihre günstigste Handhabung bei weiteren Reaktionen muß aber noch untersucht werden.

---

56) H. Böhme, H. Bezzenberger, M. Clement, A. Dick, E. Nürnberg u. W. Schlephack, Liebigs Ann. Chem. 623, 92 (1959)

Zusammenfassung

Nach orientierenden Vorversuchen über das Verhalten phenyloger Carbonsäureamide gegenüber Elektrophilen wie Chloral und Phenylisocyanat, die beide am Stickstoff addiert wurden, konnten bei der Umsetzung von p-Aminobenzoesäureestern, die ebenfalls als phenyloge Carbonamide betrachtet werden können, mit Formaldehyd je nach Bedingungen entweder Aminale oder Phenhomazine erhalten werden. Letztere waren auch durch Aminalspaltung und Reaktion des dabei jeweils entstandenen α-halogenierten Amins mit sich selbst zugänglich.

Bei vinylogen Säureamiden trat mit Phenylisocyanat entsprechend Reaktion zu den Harnstoffen ein, wobei auch eine einfache Substitution am Stickstoff keinen Einfluß ausübte. Anders war dagegen das Verhalten gegenüber Chloral. Primäre Amide ergaben in guten Ausbeuten die N-Addukte, sekundäre mit unsubstituierter Vinylgruppe bildeten am α-Kohlenstoffatom eine neue Bindung aus. Die Konstitution beider Substanztypen konnte sowohl spektroskopisch als auch chemisch durch Veresterung der Hydroxylgruppe gesichert werden.

Für am β-Kohlenstoffatom methylsubstituierte tertiäre vinyloge Carbonamide wurde eine Addition an die Methylgruppe gefunden und die so entstandene Alkoholgruppierung mit Phenylisocyanat in das Urethan übergeführt.
Primäre und sekundäre Amide, jeweils ohne Substituenten an der Vinylgruppierung, lieferten mit Formaldehyd oder Benzaldehyd unter Angriff am α-Kohlenstoffatom entweder

Bis-Verbindungen oder daraus unter Aminabspaltung und Ring=schluß nach Hantzsch die entsprechenden Dihydropyridine. Die Bis-Verbindungen konnten nur bei sekundären Carbon=amiden gefaßt werden. In einem Falle gelang es, aus einem flüssigen und im Gegensatz zu den meisten übrigen vinylogen Carbonsäureamiden in der trans-Form vorliegenden sekundären Amid durch Umsetzung mit Paraformaldehyd zur Hydroxyme=thylverbindung zu kommen, also einen Angriff am Stickstoff zu erzielen. Hier war es auch zum erstenmal möglich, durch Chlorierung mit Phosphortrichlorid ein vinyloges α-haloge=niertes Amid herzustellen, das aber, wegen der äußerst leichten Zersetzlichkeit, zu weiteren Umsetzungen heranzu=ziehen noch nicht gelang.

Inhaltsübersicht (Praktischer Teil)

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	76
1. N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-benzophenon(4)	76
2. N-(1,2,2,2-Tetrachloräthyl)-anthranilsäure-methylester (6)	77
3. Aminal aus (6) und Phthalimid-Kalium (7)	77
4. N,N'-Di-(p-carbmethoxyphenyl)-diaminomethan (9b)	78
5. N,N'-Di-(p-carbmethoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diaminomethan (9d)	79
6. N,N'-Di-(p-carbäthoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diaminomethan (9c)	80
7. Spaltung des Aminals (9c) mit Acetylchlorid	81
8. N-Acetyl-N-methyl-p-aminobenzoesäureäthylester (14)	81
9. 5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carbäthoxy-phenhomazin (16)	82
10. 5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carbmethoxy-phenhomazin (17)	83
11. N-Phenyl-N'-(p-benzoylphenyl)-harnstoff (20)	84
12. N-Phenyl-N'-(p-acetylphenyl)-harnstoff (21)	84
13. Umsetzung vinyloger Carbonamide mit Phenylisocyanat	85
a) N-Phenyl-N'-(1-buten-3-onyl)-harnstoff (23a)	85
b) N-Phenyl-N'-(1-buten-2-acetyl-3-onyl)-harnstoff (23b)	86
c) N-Phenyl-N'-(1-buten-1-methyl-3-onyl)-harnstoff (23c)	86

Seite

d) N-Phenyl-N'-(1-buten-1,2-dimethyl-3-onyl)-harnstoff (23d) 87

e) N-Phenyl-N'-(2-carbäthoxy-1-methyl-1-äthenyl)-harnstoff (23e) 87

f) N-Phenyl-N'-(1-propen-3-phenyl-3-onyl-)-harnstoff (23f) 88

g) N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-buten-3-onyl)-harnstoff (23g) 88

h) N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-penten-5,5-dimethyl-3-onyl)-harnstoff (23h) 89

i) N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-buten-1-methyl-3-onyl)-harnstoff (23i) 89

k) N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-propen-3-phenyl-3-onyl)-harnstoff (23k) 90

14. a) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-propen-1-phenyl-1-on (34a) 90

b) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (34b) 91

c) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-methyl-2-on (34c) 92

d) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-2-on (34d) 92

e) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (34e) 93

f) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-2-on (34f) 93

g) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-buten-1-phenyl-1-on (34g) 94

Seite

15. a) N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-propen-1-phenyl-1-on (42a) 94

b) N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (42b) 95

c) N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (42c) 96

d) N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-2-on (42d) 97

16. a) 1-Methylamino-2-acetyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43a) 98

b) 1-Methylamino-1-penten-2-(1-hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4,4-dimethyl-3-on (43b) 98

c) 1-Methylamino-2-benzoyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43c) 99

17. a) 1-Methylamino-2-acetyl-3-acetoxy-4,4,4-trichlor-1-buten (45a) 100

b) 1-Methylamino-1-penten-2-(1-acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4,4-dimethyl-3-on (45b) 100

c) 1-Methylamino-2-benzoyl-3-acetoxy-4,4,4-trichlor-1-buten (45c) 101

18. a) 3-Morpholino-6,6,6-trichlor-5-hydroxy-2-hexen-1-phenyl-1-on (49a) 102

b) 4-Pyrrolidino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49b) 103

c) 4-Dimethylamino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49c) 103

d) 4-Diäthylamino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49d) 104

Seite

19. a) Umsetzung von (49a) mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan (50) 105
    b) Umsetzung von (49c) mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan (51) 105
20. a) N-Methyl-3,5-dibenzoyl-4-trichlormethyl-1,4-dihydropyridin (44) 106
    b) 3,5-Dibenzoyl-1,4-dihydropyridin (56a) 106
    c) N-Methyl-3,5-diacetyl-1,4-dihydropyridin (56b) 107
    d) N-Methyl-3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridin (56c) 108
    e) 3,5-Dibenzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin (56d) 108
    f) N-Methyl-3,5-dibenzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin (56e) 109
21. a) 1,5-Di-(methylamino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57a) 110
    b) 1,5-Di-(methylamino)-2,4-dibenzoyl-1,4-dipenten (57b) 110
    c) 1,5-Di-(p-chloranilino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57c) 111
    d) 1,5-Di-(p-toluidino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57d) 111
    e) 1,5-Di-(methylamino)-2,4-diacetyl-3-phenyl-1,4-dipenten (58) 112
22. 4-N-Methyl-N-hydroxymethyl-3-buten-2-on (60) 113
23. 4-N-Methyl-N-chlormethyl-3-buten-2-on (61) 113
24. 4-Methylamino-3-methyl-3-penten-2-on (47) 114
25. 1-Methylamino-1-penten-4,4-dimethyl-3-on (31) 115

Allgemeine Bemerkungen:

Die Schmelzpunkte wurden im Linströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert; die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-SPEKTROPHOTOMETER 237, die UV-Spektren mit einem ZEISS RPQ 20A SPEKTROPHOTOMETER und die NMR-Spektren mit einem VARIAN 60 MHz SPEKTROMETER gemessen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem ATLAS-CH-4-GERÄT.

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-benzophenon (4)

Zur Anschlämmung von 5,9 g 4-Aminobenzophenon (3) in Benzol werden unter Umschütteln 2,9 ml (= 4,4g) Chloral zugesetzt. Unter Erwärmung tritt Auflösung ein und nach einigen Minuten beginnt beim Rühren mit dem Spatel Kristallisation.

Es wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen.

Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 140-43°C.

Ausbeute: 9,8 g (95 % der Theorie)

4,706 mg Substanz: 8,995 mg CO_2 1,516 mg H_2O

7,000 mg Substanz: 0,253 ml N_2 bei 26,5°C und 728 Torr

9,64 mg Substanz: 4,68 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{15}H_{12}Cl_3NO_2$ (344,64)

Ber.: 52,28 % C 3,51 % H 4,06 % N 30,86 % Cl

Gef.: 52,16 % C 3,61 % H 3,95 % N 30,90 % Cl

N-(1,2,2,2-Tetrachloräthyl)-anthranilsäuremethylester (6)

Zur Suspension von 4,3 g N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-anthranilsäuremethylester[5] in 200 ml frisch destilliertem, absolutem Petroläther, die sich in einer Aminalspaltapparatur[12] unter trockenem Stickstoff befindet, wird unter Rühren eine Lösung von 1 ml frisch destilliertem Phosphortrichlorid in 50 ml Petroläther zugetropft.
Der nach etwa 20 Stunden vorhandene farblose, feinkörnige Niederschlag wird abgesaugt, mit 200 ml Petroläther gewaschen und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff getrocknet.
Ausbeute: 1,4 g (30 % der Theorie)
Die Substanz zerfällt an der Luft sofort unter starkem Geruch nach Chloral. Mit Wasser tritt spontane Hydrolyse ein.
418 mg Substanz ergeben nach Auflösen in 40 ml Wasser nach halbstündigem Stehenlassen und anschließender Fällung mit 0,1 n Silbernitratlösung 164,6 mg Silberchlorid entsprechend 40,7 mg Chlorid.

$C_{10}H_9Cl_4NO_2$ (317,0)

Hydrolisierbares Chlorid:

Ber.: 11,18 %

Gef.: 9,80 %

Aminal aus N-(1,2,2,2-Tetrachloräthyl)-anthranilsäuremethylester (6) und Phthalimid-Kalium (7)

4,8 g des α-halogenierten Amins (6) werden in 100 ml absolutem Äther mit 5 g Phthalimid-Kalium (Überschuß) etwa 15

Minuten geschüttelt und dann noch eine Stunde lang kräftig gerührt. Jetzt wird hydrolysiert und nach halbstündigem Stehenlassen mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Entwässern des Extraktes über getrocknetem Natriumcarbonat bleibt beim Abdampfen des Lösungsmittels eine kristalline Substanz. Diese wird nochmals mit möglichst wenig kaltem Benzol ausgewaschen, um eventuell beigemischtes Phthalimid, das hierin nur wenig löslich ist, abzutrennen. Aus dem Filtrat fallen beim Einengen am Rotationsverdampfer farblose Kristalle aus, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 164-66°C aufweisen.

Ausbeute: 2,5 g (39 % der Theorie)

3,148 mg Substanz: 5,831 mg CO_2 0,942 mg H_2O

2,874 mg Substanz: 0,170 ml N_2 bei 27,4°C und 729 Torr

10,65 mg Substanz: 3,70 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{18}H_{13}Cl_3N_2O_4$ (427,7)

Ber.: 50,55 % C 3,06 % H 6,55 % N 24,87 % Cl

Gef.: 50,55 % C 3,33 % H 6,44 % N 24,48 % Cl

N,N'-Di-(p-carbmethoxyphenyl)-diaminomethan (9b)

30,5 g p-Aminobenzoesäuremethylester (10) werden in 400 ml Wasser durch Zugabe von 50 ml konz. Salzsäure unter Rühren gelöst. Beim Versetzen mit 25 ml einer 40-prozentigen Formaldehydlösung tritt sogleich eine farblose, flockige Fällung auf, die nach viertelstündigem Rühren abgesaugt, mit etwa 1/2 l destilliertem Wasser gewaschen und dann getrocknet wird.

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol farblose

Nadeln vom Schmp. 210-12°C.

Ausbeute: 25 g (80% der Theorie)

3,221 mg Substanz: 7,653 mg CO_2 1,688 mg H_2O

3,580 mg Substanz: 0,296 ml N_2 bei 27,4°C und 722 Torr

$C_{17}H_{18}N_2O_4$ (314,33)

Ber.: 64,95 % C 5,77 % H 8,91 % N

Gef.: 64,84 % C 5,86 % H 8,93 % N

N-N'-Di-(p-carbmethoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diamino-methan (9d)

8,25 g p-Methylamino-benzoesäuremethylester (12) werden in 100 ml Wasser unter Rühren durch Zugabe von 12,5 ml konzentrierter Salzsäure aufgelöst und dann mit 7 ml 40-prozentiger Formaldehydlösung versetzt. Nach dem Auffüllen mit Wasser auf 400 ml und 24-stündigem Rühren wird der entstandene feinkörnige, farblose Niederschlag abgesaugt und mit destilliertem Wasser Cl^--frei gewaschen.
Zweimalige Umkristallisation aus Essigester (schwerlöslichen Rückstand bestehend aus Phenhomazin (17) verwerfen!) ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 155-60°C.

Ausbeute: 3,4 g (40 % der Theorie)

4,356 mg Substanz: 10,642 mg CO_2 2,545 mg H_2O

5,031 mg Substanz: 0,370 ml N_2 bei 25,6°C und 730 Torr

$C_{19}H_{22}N_2O_4$ (342,38)

Ber.: 66,65 % C 6,48 % H 8,18 % N

Gef.: 66,67 % C 6,54 % H 8,08 % N

N,N'-Di-(p-carbäthoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diaminomethan (9c)

1.) 15 g p-Methylamino-benzoesäureäthylester (11) werden in 200 ml Wasser durch Zusatz von 40 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und dann unter Rühren mit 12 ml 40-prozentiger Formaldehydlösung versetzt. Nach etwa 10 Minuten tritt Trübung der Lösung ein, und nach 2 Stunden kann der farblose, körnige Niederschlag abgesaugt und mit destilliertem Wasser gewaschen werden.
Eine Umkristallisation aus Essigester ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 142-44°C.
Ausbeute: 9 g (58 % der Theorie)

2.) Schmilzt man äquimolare Mengen an p-Methylaminobenzoesäureäthylester und Paraformaldehyd zusammen, so entsteht ein farbloser Sirup, der nach dem Abtrennen von unumgesetztem Paraformaldehyd bei Zusatz von wenig Äther zu kristallisieren beginnt.
Aus 1,8 g Ausgangssubstanz entsteht 1,4 g Aminal (70 % der Theorie).
Nach einer Umkristallisation aus Essigester oder Äthanol farblose Nadeln: Schmp. 143°C.
4,378 mg Substanz: 10,897 mg CO_2 2,775 mg H_2O
4,988 mg Substanz: 0,349 ml N_2 bei 28,1°C und 735 Torr

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,43)

Ber.: 68,09 % C 7,07 % H 7,56 % N
Gef.: 67,92 % C 7,09 % H 7,67 % N

Spaltung des Aminals (9c) mit Acetylchlorid

In der Aminalapparatur[12] wird zur Suspension von 6,7 g N,N'-Di-(p-carbäthoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-diaminomethan (9c) in 200 ml absolutem Petroläther unter Durchleiten von trockenem Stickstoff und Rühren eine Lösung von 5 ml frisch destilliertem Acetylchlorid in 50 ml Petroläther zugetropft.

Nach 12 Stunden hat sich am Boden ein gelbliches Öl abgeschieden, das abgetrennt und im Feinvakuum bei Raumtemperatur von anhaftenden Verunreinigungen befreit wird (Petroläther, Acetylchlorid). Bei Luftberührung tritt sofort Formaldehydgeruch auf, der das Vorliegen des α-halogenierten Amines (13) anzeigt. Dieses klebt stark zwischen den Fingern und ist in Äther wenig, in Aceton aber gut löslich.

Beim Stehenlassen an der Luft erhält man sowohl etwas Aminal, als auch das Ausgangsamin (11) zurück. Das bei der Spaltung ebenfalls entstehende Säureamid (14) dieser Substanz bleibt, obwohl nur mäßig darin löslich, im Petrolätherfiltrat des Reaktionsgemisches.

N-Acetyl-N-methyl-p-aminobenzoesäureäthylester (14)

1,0 g p-Methylamino-benzoesäureäthylester (11) wird mit 4 ml Acetanhydrid 5 Minuten unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wird in Eiswasser gegossen, wobei sich ein gelbes Öl am Boden abscheidet. Im Verlauf der nach einstündigem Stehenlassen erfolgenden Neutralisation mit Natriumcarbonat tritt teilweise Kristallisation des Öles

ein. Es wird jetzt zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert und über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers unter vermindertem Druck beginnt der verbleibende schwachgelbe Sirup sogleich zu kristallisieren.

Einmalige Umkristallisation aus Petroläther ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 57-59°C.

Ausbeute: 0,8 g (65 % der Theorie)

3,836 mg Substanz: 9,151 mg CO_2 2,323 mg H_2O

3,291 mg Substanz: 0,187 ml N_2 bei 27,1°C und 736 Torr

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,25)

Ber.: 65,14 % C 6,83 % H 6,33 % N

Gef.: 65,10 % C 6,78 % H 6,26 % N

5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carbäthoxy-phenhomazin (16)

Eine Lösung von 5,4 g p-Methylamino-benzoesäureäthylester (11) in 16 ml konzentrierter Salzsäure wird mit 70 ml Wasser verdünnt und nach Zusatz von 5 ml 40-prozentiger Formaldehydlösung 24 Stunden gerührt. Der farblose bis schwachgelbe Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen (beim Verdünnen des Filtrates fällt weitere Substanz). Zweimalige Umkristallisation aus Aceton ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 183°C, die im Vakuum bei 0,05 Torr ab 120°C zu sublimieren beginnen.

Ausbeute: 3,5 g (61 % der Theorie)

3,897 mg Substanz: 9,832 mg CO_2 2,364 mg H_2O

3,318 mg Substanz: 0,217 ml N_2 bei 26,6°C und 728,5 Torr

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382,44)

Ber.: 69,09 % C 6,85 % H 7,33 % N

Gef.: 68,85 % C 6,79 % H 7,14 % N

Die gleiche Substanz wird beim Erhitzen des α-halogenier=ten Amines (13) im Feinvakuum bei 0,2 Torr erhalten:
3,5 g (13) ergeben bei etwa 90°C Badtemperatur unter Abgabe von Chlorwasserstoff (Dämpfe beim Öffnen der Destille)
2,5 g des Phenhomazins (85 % der Theorie), das ebenfalls aus Aceton umkristallisiert wird und dessen Mischschmelz=punkt mit der auf obigem Wege hergestellten Substanz keine Depression zeigt.

5,11-Dimethyl-6,12-dihydro-2,8-carbmethoxy-phenhomazin (17)

5,2 g p-Methylaminobenzoesäuremethylester (12) werden mit Methanol angeschlämmt und nach Zusatz von 5 ml 40-prozenti=ger Formaldehydlösung und einem Tropfen konzentrierter Salzsäure unter Rühren etwa eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Nach einer Umkristallisation aus Chlo=roform/Tetrahydrofuran werden farblose Platten erhalten, die bei 267°C schmelzen und im Vakuum von 0,05 Torr bei 180°C zu sublimieren beginnen.
Ausbeute: 4,7 g (89 % der Theorie)
4,076 mg Substanz: 10,124 mg CO_2 2,313 mg H_2O
2,906 mg Substanz: 0,205 ml N_2 bei 26,7°C und 730,5 Torr

$C_{20}H_{22}N_2O_4$ (354,40)

Ber.: 67,78 % C 6,26 % H 7,91 % N

Gef.: 67,78 % C 6,35 % H 7,72 % N

N-Phenyl-N'-(p-benzoylphenyl)-harnstoff (20)

5,9 g p-Aminobenzophenon (3) werden in 10 ml Benzol mit 3,6 g Phenylisocyanat(äquimolare Mengen) 1/2 Stunde lang unter Rückfluß gehalten, wobei Farbänderung von gelb nach schmutzig-weiß eintritt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Nach einer Umkristallisation aus Aceton erhält man farblose Kristalle Schmp. 193-94°C.

Ausbeute: 8,7 g (92 % der Theorie)

3,459 mg Substanz: 9,587 mg CO_2 1,537 mg H_2O

2,567 mg Substanz: 0,205 ml N_2 bei 26,2°C und 730,5Torr

$C_{20}H_{16}N_2O_2$ (316,34)

Ber.: 75,93 % C 5,10 % H 8,86 % N

Gef.: 75,64 % C 4,97 % H 8,76 % N

N-Phenyl-N'-(p-acetylphenyl)-harnstoff (21)

4,0 g p-Aminoacetophenon (19) werden mit der äquimolaren Menge Phenylisocyanat (= 3,6 g) in 15 ml Benzol 20 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Aus der anfangs klaren Lösung fällt allmählich schon in der Hitze eine gelbliche Substanz, die nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Benzol gewaschen wird.

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton farblose Kristalle Schmp. 189-90°C.

Ausbeute: 7,3 g (96 % der Theorie)

2,530 mg Substanz: 6,574 mg CO_2 1,265 mg H_2O

4,353 mg Substanz: 0,432 ml N_2 bei 25,7°C und 730,5 Torr

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,27)

Ber.: 70,85 % C 5,55 % H 11,02 % N

Gef.: 70,91 % C 5,60 % H 10,90 % N

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung vinyloger Säureamide mit Phenylisocyanat:

Etwa 0,01 Mol des Carbonamides wird in 5 bis 10 ml trokkenem Benzol mit der äquimolaren Menge frisch destillierten Phenylisocyanates versetzt und je nach Substanz verschieden lang bei Raumtemperatur stehengelassen oder unter Rückfluß gekocht. Das beim Erkalten oder Einengen anfallende kristalline Rohprodukt wird abgenutscht, gewaschen und umkristallisiert.

N-Phenyl-N'-(1-buten-3-onyl)-harnstoff (23a)

2,5 g 4-Amino-3-buten-2-on (24) werden mit 3,6 g Phenylisocyanat 1 Stunde gekocht. Nach Waschen des Rohproduktes mit Benzol ergibt zweimalige Umkristallisation daraus farblose Nadeln vom Schmp. 163-65°C.

Ausbeute: 3,1 g (50 % der Theorie)

3,968 mg Substanz: 9,140 mg CO_2 2,092 mg H_2O

3,987 mg Substanz: 0,510 mg N_2 bei 28,1°C und 728,5 Torr

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,22)

Ber.: 64,69 % C 5,92 % H 13,72 % N

Gef.: 64,95 % C 5,90 % H 13,90 % N

N-Phenyl-N'-(1-buten-2-acetyl-3-onyl)-harnstoff (23b)

3,8 g 4-Amino-3-buten-3-acetyl-2-on (25) werden mit 3,6 g (= 3,3 ml) Phenylisocyanat 30 Stunden lang gekocht. Es wird mit Methanol gewaschen. Eine Umkristallisation aus Methanol ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 177-79°C.

Ausbeute: 3,1 g (42 % der Theorie)

3,366 mg Substanz: 7,808 mg CO_2 1,686 mg H_2O

3,229 mg Substanz: 0,331 ml N_2 bei 26,1°C und 730,5 Torr

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,26)

Ber.: 63,40 % C 5,73 % H 11,38 % N

Gef.: 63,30 % C 5,61 % H 11,24 % N

N-Phenyl-N'-(1-buten-1-methyl-3-onyl)-harnstoff (23c)

3,0 g 4-Amino-3-penten-2-on (26) werden mit 3,6 g Phe= nylisocyanat eine Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Mit Benzol gewaschen, hat die farblose Substanz nach je einer Umkristallisation aus Benzol und Aceton einen Schmp. von 157-58°C.

Ausbeute: 4,95 g (75 %der Theorie)

4,251 mg Substanz: 10,352 mg CO_2 2,454 mg H_2O

5,811 mg Substanz: 0,675 ml N_2 bei 25,7°C und 730,5 Torr

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,25)

Ber.: 66,03 % C 6,47 % H 12,84 % N

Gef.: 66,45 % C 6,46 % H 12,76 % N

N-Phenyl-N'-(1-buten-1,2-dimethyl-3-onyl)-harnstoff (23d)

3,4 g 3-Penten-3-methyl-4-amino-2-on (27) und 3,6 g Phenylisocyanat werden eine Stunde lang gekocht. Es wird mit Benzol gewaschen.

Eine Umkristallisation aus Aceton ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 129-30°C.

Ausbeute: 3,1 g (45 % der Theorie)

5,498 mg Substanz: 13,529 mg CO_2 3,417 mg H_2O

4,301 mg Substanz: 0,458 ml N_2 bei 27,4°C und 740,5 Torr

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,27)

Ber.: 67,22 % C 6,94 % H 12,06 % N

Gef.: 67,15 % C 6,96 % H 11,79 % N

N-Phenyl-N'-(2-carbäthoxy-1-methyl-1-äthenyl)-harnstoff (23e)

6,45 g β-Amino-crotonsäureäthylester (28) werden mit 5,95 g Phenylisocyanat 3 Std. lang gekocht. Wird mit wenig Benzol-Petroläther gewaschen, erhält man nach einer Umkristallisation farblose Kristalle vom Schmp. 118-120°C.

Ausbeute: 8,6 g (80 % der Theorie)

4,347 mg Substanz: 9,988 mg CO_2 2,504 mg H_2O

4,544 mg Substanz: 0,464 ml N_2 bei 27,1°C und 734 Torr

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,27)

Ber.: 62,89 % C 6,50 % H 11,28 % N

Gef.: 62,70 % C 6,45 % H 11,22 % N

N-Phenyl-N'-(1-propen-3-phenyl-3-onyl)-harnstoff (23f)

4,4 g 3-Amino-2-propen-1-phenyl-1-on (29) werden mit 3,5 ml Phenylisocyanat 2 Stunden unter Rückfluß gehalten. Das Rohprodukt wird mit Äther gewaschen. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 179-81°C.

Ausbeute: 3,9 g (49 % der Theorie)

4,130 mg Substanz: 10,914 mg CO_2 1,910 mg H_2O

4,254 mg Substanz: 0,407 ml N_2 bei 26,2°C und 730,5 Torr

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,29)

Ber.: 72,15 % C 5,30 % H 10,52 % N

Gef.: 72,11 % C 5,18 % H 10,49 % N

N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-buten-3-onyl)-harnstoff (23g)

3,0 g 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) werden mit 3,3 ml Phenylisocyanat und 10 ml Benzol gemischt. Allmählich tritt Erwärmung ein, und nach etwa 10 Minuten ist das Gemisch erstarrt. Es wird noch 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und dann einen Tag stehengelassen. Nach dem Waschen mit Benzol resultiert eine farblose Substanz. Zweimalige Umkristallisation ergibt Kristalle vom Schmp. 180-81°C.

Ausbeute: 4,3 g (65 % der Theorie)

3,478 mg Substanz: 8,439 mg CO_2 2,012 mg H_2O

3,972 mg Substanz: 0,471 ml N_2 bei 29,0°C und 734,5 Torr

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,25)

Ber.: 66,03 % C 6,47 % H 12,84 % N

Gef.: 66,21 % C 6,47 % H 12,95 % N

N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-penten-5,5-dimethyl-3-onyl)-harnstoff (23h)

2,8 g 1-Methylamino-1-penten-5,5-dimethyl-3-on (31) werden mit 2,4 g = 2,2 ml Phenylisocyanat versetzt und gerührt. Nach etwa 1/4 Stunde tritt zunehmende Erwärmung ein, und nach 2 Stunden ist der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt. Nun wird wenig Tetrachlorkohlenstoff ($\sim$ 3 ml) zugegeben und weitere 20 Stunden gerührt. Beim Waschen mit Tetrachlorkohlenstoff verbleiben farblose Nadeln, die nach einer Umkristallisation aus Äther/Petroläther analysenrein sind und bei 174-75°C schmelzen.

Ausbeute: 2,4 g (46 % der Theorie)

2,727 mg Substanz: 6,905 mg CO_2 1,877 mg H_2O

2,230 mg Substanz: 0,220 ml N_2 bei 25,7°C und 729,5 Torr

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,33)

Ber.: 69,20 % C 7,74 % H 10,76 % N

Gef.: 69,10 % C 7,70 % H 10,82 % N

N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-buten-1-methyl-3-onyl)-harnstoff (23i)

4,5 g 4-Methylamino-3-penten-2-on (32) werden mit 4,8 g Phenylisocyanat versetzt. Nach 10 Minuten tritt unter langsamer Erwärmung klare Lösung ein, und nach weiteren 2 bis 3 Minuten fällt aus der jetzt siedenden Benzollösung eine farblose Substanz. Es wird mit Benzol gewaschen. Eine Umkristallisation aus Aceton/Äther ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 178-79°C.

Ausbeute: 8,8 g (95 % der Theorie)

3,903 mg Substanz: 9,577 mg CO_2 2,400 mg H_2O

4,920 mg Substanz: 0,543 ml N_2 bei 29,1°C und 738 Torr

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,27)

Ber.: 67,22 % C 6,94 % H 12,06 % N

Gef.: 66,96 % C 6,88 % H 12,11 % N

N-Phenyl-N'-methyl-N'-(1-propen-3-phenyl-3-onyl)-harnstoff (23k)

2,6 g 3-Methylamino-2-propen-1-phenyl-1-on (33) werden mit 1,95 g (= 1,77 ml) Phenylisocyanat gekocht, bis klare Lösung eintritt und dann die neue Substanz ausfällt. Nach dem Waschen mit Benzol ergibt zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 174-76°C.

Ausbeute: 1,8 g (40 % der Theorie)

3,945 mg Substanz: 10,489 mg CO_2 1,995 mg H_2O

4,717 mg Substanz: 0,444 ml N_2 bei 29°C und 728 Torr

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,31)

Ber.: 72,84 % C 5,75 % H 9,99 % N

Gef.: 72,54 % C 5,66 % H 10,19 % N

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-propen-1-phenyl-1-on (34a)

4,5 g 3-Amino-2-propen-1-phenyl-1-on (29) werden mit Benzol angeschlämmt und unter Rühren mit der äquimolaren Menge frisch destillierten Chlorals (3,6 g = 2,4 ml) versetzt. Unter Erwärmung tritt klare Lösung ein, die nach etwa 10 Minuten spontan durchkristallisiert. Es ist kein Chloralgeruch mehr wahrzunehmen. Nach zweistündigem Stehen-

lassen bei Raumtemperatur wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen, wobei eine gelbweiße Substanz resultiert. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol fallen farblose Kristalle vom Schmp. 126-27°C.

Ausbeute: 6,5 g (80 % der Theorie)

3,787 mg Substanz: 6,213 mg CO_2 1,138 mg H_2O

4,672 mg Substanz: 0,195 ml N_2 bei 27,2°C und 720,5 Torr

9,15 mg Substanz: 6,73 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{11}H_{10}Cl_3NO_2$ (294,58)

Ber.: 44,85 % C 3,42 % H 4,75 % N 36,11 % Cl

Gef.: 44,77 % C 3,36 % H 4,49 % N 35,82 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (34b)

3,8 g 4-Amino-3-buten-3-acetyl-2-on (25) und 4,4 g frisch destilliertes Chloral wie unter (34a) S.90 beschrieben (eventuell leichtes Erwärmen zum Ingangbringen der Reaktion). Eine Umkristallisation aus Methanol/Äther ergibt farblose Nadeln Schmp. 139°C.

Ausbeute: 7,65 g (93 % der Theorie)

4,419 mg Substanz: 5,723 mg CO_2 1,468 mg H_2O

5,511 mg Substanz: 0,257 ml N_2 bei 27,1°C und 732,5 Torr

10,57 mg Substanz: 8,25 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_8H_{10}Cl_3NO_3$ (274,54)

Ber.: 35,00 % C 3,67 % H 5,10 % N 38,75 % Cl

Gef.: 35,34 % C 3,72 % H 5,11 % N 38,01 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-methyl-2-on (34c)

6,5 g 4-Amino-3-buten-3-methyl-2-on (37) und 9,6 g Chloral wie auf Seite 90 beschrieben (eventuell leicht kühlen). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 124°C.

Ausbeute: 15,5 g (96 % der Theorie)

5,144 mg Substanz: 6,411 mg CO_2 1,858 mg H_2O

3,441 mg Substanz: 0,167 ml N_2 bei 26,2°C und 733 Torr

6,45 mg Substanz: 5,75 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_7H_{10}Cl_3NO_2$ (246,54)

Ber.: 34,10 % C 4,09 % H 5,68 % N 43,15 % Cl

Gef.: 34,01 % C 4,04 % H 5,34 % N 43,41 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-2-on (34d)

3,0 g 4-Amino-3-penten-2-on (26) und 4,4 g frisch destilliertes Chloral wie bei (34a) S.90 (eventuell anfangs Kühlung). Zwei Umkristallisationen aus Benzol (Bad 85°) ergeben farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 103-105°C.

Ausbeute: 4,1 g (55 % der Theorie)

3,150 mg Substanz: 3,957 mg CO_2 1,142 mg H_2O

4,234 mg Substanz: 0,210 ml N_2 bei 25,8°C und 734,5 Torr

9,47 mg Substanz: 5,73 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_7H_{10}Cl_3NO_2$ (246,54)

Ber.: 34,10 % C 4,09 % H 5,68 % N 43,16 % Cl

Gef.: 34,28 % C 4,06 % H 5,47 % N 42,62 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (34e)

2,26 g 4-Amino-3-penten-3-methyl-2-on (27) und 2,94 g frisch destilliertes Chloral wie unter (34a) (anfangs unter Eiskühlung).

Nach zwei Umkristallisationen aus Benzol bleiben farblose, wohlriechende Kristalle vom Schmp. 107°C.

Ausbeute: 5,0 g (96 % der Theorie)

3,898 mg Substanz: 5,352 mg CO_2 1,689 mg H_2O

2,915 mg Substanz: 0,150 ml N_2 bei 25,4°C und 728,5 Torr

11,63 mg Substanz: 9,77 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_8H_{12}Cl_3NO_2$ (260,56)

Ber.: 36,91 % C 4,64 % H 5,38 % N 40,83 % Cl

Gef.: 37,47 % C 4,85 % H 5,64 % N 40,91 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-2-on (34f)

2,55 g 4-Amino-3-buten-2-on (24) werden mit 5 ml Benzol gemischt und dann unter Umrühren langsam mit 4,4 g Chloral versetzt. In exothermer Reaktion tritt Bildung eines orangefarbenen Sirupes ein, der nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur durchkristallisiert ist. Es wird abgenutscht und mit Benzol gewaschen. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol farblose Platten oder Nadeln vom Schmp. 128°C.

Ausbeute: 2,4 g (35 % der Theorie)

6,316 mg Substanz: 7,168 mg CO_2 1,968 mg H_2O

2,336 mg Substanz: 0,127 ml N_2 bei 28,3°C und 744 Torr

6,75 mg Substanz: 4,90 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_6H_8Cl_3NO_2$ (232,5)

Ber.: 30,93 % C 3,44 % H 6,01 % N 45,75 % Cl

Gef.: 30,97 % C 3,49 % H 6,03 % N 46,22 % Cl

N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-buten-1-phenyl-1-on (34g)

6,0 g 3-Amino-2-buten-1-phenyl-1-on (38) und 5,5 g Chloral wie unter (34a) beschrieben. Zweimalige Umkristallisation aus Benzol ergibt farblose Substanz vom Schmp. 112-13°C.
Ausbeute: 11,0 g (96 % der Theorie)

5,454 mg Substanz: 9,345 mg CO_2 1,865 mg H_2O

3,493 mg Substanz: 0,137 ml N_2 bei 25,8°C und 732,5 Torr

11,15 mg Substanz: 7,72 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{12}H_{12}Cl_3NO_2$ (308,60)

Ber.: 46,70 % C 3,92 % H 4,54 % N 34,47 % Cl

Gef.: 46,76 % C 3,83 % H 4,32 % N 33,72 % Cl

N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-propen-1-phenyl-1-on (42a)

8,0 g N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-3-amino-2-propen-1-phenyl-1-on (34a) und etwa 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 10 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Jetzt wird abgesaugt und der Rückstand mit wenig Acetanhydrid gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird am Hochvakuum bei Raumtemperatur vom Lösungsmittel befreit, wobei eine schwachgelbe Substanz anfällt, die auf einer Nutsche mit wenig Äther gewaschen und zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert

wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 76-78°C.

Ausbeute: 4,6 g (58 % der Theorie)

5,638 mg Substanz: 9,640 mg CO_2 1,842 mg H_2O

2,951 mg Substanz: 0,109 ml N_2 bei 25,7°C und 729 Torr

8,82 mg Substanz: 4,42 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{13}H_{12}Cl_3NO_3$ (336,61)

Ber.: 46,39 % C 3,59 % H 4,16 % N 31,60 % Cl

Gef.: 46,66 % C 3,66 % H 4,05 % N 31,92 % Cl

N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (42b)

8,2 g N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-buten-3-acetyl-2-on (34b), etwa 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 10 ml Acetanhydrid wie unter (42a). Beim Absaugen wird zusätzlich mit Acetón gewaschen.

Nach einer Umkristallisation aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 90°C.

Ausbeute: 5,3 g (56 % der Theorie)

3,952 mg Substanz: 5,489 mg CO_2 1,380 mg H_2O

4,886 mg Substanz: 0,193 ml N_2 bei 27,1°C und 734 Torr

8,26 mg Substanz: 3,95 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{10}H_{12}Cl_3NO_4$ (316,58)

Ber.: 37,94 % C 3,83 % H 4,57 % N 33,71 % Cl

Gef.: 37,90 % C 3,91 % H 4,34 % N 33,75 % Cl

N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (42c)

7,8 g N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-3-methyl-2-on (34e), etwa 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 10 ml Acetanhydrid wie unter (42a).

Das Rohprodukt wird nach Waschen mit wenig Äther einmal daraus umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 82-84°C.

Ausbeute: 4,6 g (48 % der Theorie)

4,860 mg Substanz: 7,097 mg CO_2 1,991 mg H_2O

4,662 mg Substanz: 0,193 ml N_2 bei 25,5°C und 730,5 Torr

8,94 mg Substanz: 4,45 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{10}H_{14}Cl_3NO_3$ (302,60)

Ber.: 39,69 % C 4,66 % H 4,63 % N 35,15 % Cl

Gef.: 39,85 % C 4,58 % H 4,55 % N 35,14 % Cl

Bei der zweiten Herstellungsmethode werden 7,8 g Substanz in 7 ml frisch destilliertem Pyridin suspendiert und dann unter Rühren und Kühlung mit 5,7 ml (= 6,1 g) ebenfalls frisch destilliertem Acetanhydrid tropfenweise versetzt. Nach 20 Stunden wird hydrolysiert, wobei sich der Ester als schwachgelber kristalliner Niederschlag abscheidet, der mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen wie oben umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 8,2 g (90 % der Theorie)

Eine weitere Möglichkeit der Reinigung besteht darin, daß man nach der Hydrolyse mit Äther extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels den Rückstand der Destillation im Feinvakuum unterwirft. Dabei geht eine leichtgelbe Flüssigkeit über, die bald zu kristallisieren beginnt:

$Kp_{0,01}$ = 91-93°C (Badtemp. 130-140°C)

n_D^{20} = 1,5359

N-(1-Acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-2-on (42d)

5,0 g N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4-amino-3-penten-2-on (34d), etwa 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 10 ml Acetanhydrid werden wie unter (42a) behandelt.

Nach Waschen des Rohproduktes mit Petroläther werden durch einmalige Umkristallisation aus Äther/Petroläther (Badtemp. 40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 53-55°C erhalten.

Ausbeute: 3,4 g (60 % der Theorie)

In gleicher Ausbeute kann der Ester auch nach carbonatalkalischer Hydrolyse des Reaktionsgemisches, Extraktion mit Äther und Feinvakuumdestillation erhalten werden. Er geht als farblose, viskose Flüssigkeit über, die alsbald kristallin erstarrt.

$Kp._{0,01}$ = 82-85°C

n_D^{20} = 1,5272

5,427 mg Substanz: 7,424 mg CO_2 2,002 mg H_2O

5,766 mg Substanz: 0,252 ml N_2 bei 27,1°C und 729 Torr

8,38 mg Substanz: 4,80 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_9H_{12}Cl_3NO_3$ (288,58)

Ber.: 37,45 % C 4,19 % H 4,85 % N 36,86 % Cl

Gef.: 37,33 % C 4,13 % H 4,77 % N 36,47 % Cl

1-Methylamino-2-acetyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43a)

4,0 g 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) werden in einer Lö= sung von 5 ml Benzol unter Kühlung und Umschwenken mit 6,0 g Chloral versetzt, wobei ein Sirup mit der Farbe der Ausgangssubstanz entsteht. Beim Versetzen mit etwa 20 ml Äther beginnt spontane Kristallisation. Nach 10 Min. wird abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen.
Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton (Badtemp. 70°C) ergibt farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 132-33°C.
Ausbeute: 8,4 g (85 % der Theorie)

4,323 mg Substanz: 5,418 mg CO_2 1,570 mg H_2O
4,150 mg Substanz: 0,208 ml N_2 bei 28,7°C und 727,5 Torr
7,96 mg Substanz: 5,33 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_7H_{10}Cl_3NO_2$ (246,50)

Ber.: 34,12 % C 4,09 % H 5,68 % N 43,15 % Cl
Gef.: 34,20 % C 4,06 % H 5,43 % N 42,63 % Cl

1-Methylamino-1-penten-2-(1-hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4,4-dimethyl-3-on (43b)

4,2 g 1-Methylamino-1-penten-4,4-dimethyl-3-on (31) in 5 ml Benzol werden unter Eiskühlung und Rühren mit 4,4 g Chloral versetzt. Man nimmt aus dem Eis und läßt das Gemisch Raum= temperatur annehmen, wobei unter Erwärmung bis etwa 40°C Vollendung der Reaktion eintritt. Nach halbstündigem Ste= henlassen des Sirupes beginnt Kristallisation. Nach weite= ren 12 Stunden wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Um= kristallisieren aus Aceton liefert farblose Nadeln vom Schmp. 110°C.

Ausbeute: 7,3 g (85 % der Theorie)

4,505 mg Substanz: 6,925 mg CO_2 2,216 mg H_2O

6,780 mg Substanz: 0,277 ml N_2 bei 27°C und 728,5 Torr

7,96 mg Substanz: 4,63 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{10}H_{16}Cl_3NO_2$ (288,62)

Ber.: 41,61 % C 5,59 % H 4,85 % N 36,86 % Cl

Gef.: 41,95 % C 5,51 % H 4,46 % N 37,03 % Cl

1-Methylamino-2-benzoyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43c)

3,2 g 3-Methylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (33) werden in 50 ml Äther mit 3,0 g Chloral 12 Stunden bei Raumtempera= tur gerührt. Die farblose Kristallmasse wird abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol oder Aceton/Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 126 bis 127°C.

Ausbeute: 5,4 g (87 % der Theorie)

5,609 mg Substanz: 9,585 mg CO_2 1,969 mg H_2O

5,258 mg Substanz: 0,215 ml N_2 bei 28,6°C und 743,5 Torr

7,45 mg Substanz: 4,13 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{12}H_{12}Cl_3NO_2$ (308,60)

Ber.: 46,70 % C 3,92 % H 4,54 % N 34,47 % Cl

Gef.: 46,63 % C 3,93 % H 4,53 % N 35,30 % Cl

1-Methylamino-2-acetyl-3-acetoxy-4,4,4-trichlor-1-buten (45a)

4,92 g 1-Methylamino-2-acetyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43a) und etwa 3-4 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom überschüssigen Kaliumcarbonat abgesaugt und mit wenig (5 ml) Acetanhydrid und Äther nachgewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Filtrat am Feinvakuum bei Raumtemperatur vom Acetanhydrid befreit, wobei eine farblose Substanz zurückbleibt. Diese wird mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Äther und Petroläther angeschlämmt und nach dem Abnutschen gewaschen.
Einmalige Umkristallisation aus Äther/Petroläther ergibt farblose Substanz vom Schmp. 95-96°C.
Ausbeute: 3,8 g (75 % der Theorie)
4,391 mg Substanz: 6,026 mg CO_2 1,642 mg H_2O
4,216 mg Substanz: 0,179 ml N_2 bei 28,5°C und 728,0 Torr
9,39 mg Substanz: 5,42 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung
$C_9H_{12}Cl_3NO_3$ (288,58)

Ber.: 37,45 % C 4,19 % H 4,85 % N 36,86 % Cl
Gef.: 37,45 % C 4,19 % H 4,60 % N 36,75 % Cl

1-Methylamino-1-penten-2-(1-acetoxy-2,2,2-trichloräthyl)-4,4-dimethyl-3-on (45b)

2,0 g 1-Methylamino-1-penten-2-(1-hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-4,4-dimethyl-3-on (43b) und etwa 1,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 5 ml Acetanhydrid versetzt, wobei leichte Erwärmung eintritt. Es wird 20 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt, dann vom verbliebenen Kaliumcarbonat abgenutscht und mit wenig Acetanhydrid nachgewaschen. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels (bei Raumtemperatur am Feinvakuum) erhaltene farblose kristalline Rückstand wird mit Tetrachlorkohlenstoff ausgewaschen und das Filtrat am Wasserstrahlvakuum eingeengt. Es resultieren farblose Nadeln, die nach mehrmaligem Auswaschen mit Äther bei 100°C schmelzen.

Ausbeute: 0,9 g (39 % der Theorie)

4,951 mg Substanz: 7,955 mg CO_2 2,382 mg H_2O

5,162 mg Substanz: 0,181 ml N_2 bei 26,1°C und 729,5 Torr

7,77 mg Substanz: 3,90 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{12}H_{18}Cl_3NO_3$ (330,65)

Ber.: 43,59 % C 5,49 % H 4,23 % N 32,17 % Cl

Gef.: 43,85 % C 5,38 % H 3,84 % N 31,96 % Cl

1-Methylamino-2-benzoyl-3-acetoxy-4,4,4-trichlor-1-buten (45c)

3,2 g 1-Methylamino-2-benzoyl-3-hydroxy-4,4,4-trichlor-1-buten (43c) und etwa 3 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und gerührt. Anfangs ist leichte Erwärmung und Gasentwicklung (CO_2) festzustellen. Nach 20 Stunden wird vom überschüssigen Kaliumcarbonat abgesaugt und mit wenig Acetanhydrid nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bei Raumtemperatur der Feinvakuumdestillation unterworfen. Der verbleibende kristalline Rückstand wird mit wenig Äther angeschlämmt und auf der Fritte gewaschen.

Eine Umkristallisation aus Äther/Petroläther ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 132-34°C.

Ausbeute: 1,7 g (48 % der Theorie)

4,755 mg Substanz: 8,357 mg CO_2 1,772 mg H_2O

3,492 mg Substanz: 0,124 ml N_2 bei 29,1°C und 738,0 Torr

7,56 mg Substanz: 3,59 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{14}H_{14}Cl_3NO_3$ (350,64)

Ber.: 47,95 % C 4,02 % H 3,99 % N 30,34 % Cl

Gef.: 47,96 % C 4,17 % H 3,90 % N 30,23 % Cl

3-Morpholino-6,6,6-trichlor-5-hydroxy-2-hexen-1-phenyl-1-on (49a)

Zur Anschlämmung von 4,62 g 3-Morpholino-2-buten-1-phenyl-1-on (48a) in Benzol werden unter Umrühren 2,94 g Chloral zugegeben. Es entsteht in exothermer Reaktion eine klare gelbe Lösung, die noch einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt wird. Nach Abdampfen des Benzols beginnt der zurückbleibende, aromatisch riechende Sirup beim Kratzen mit dem Spatel sofort zu kristallisieren. Die Kristallmasse wird mit wenig Tetrachlorkohlenstoff versetzt, abgenutscht und mit etwa 20 ml gewaschen.

Eine Umkristallisation aus Benzol ergibt ein feines zitronengelbes Pulver vom Schmp. 129-31°C.

Ausbeute: 6,1 g (81 % der Theorie)

4,843 mg Substanz: 9,003 mg CO_2 2,061 mg H_2O

6,855 mg Substanz: 0,219 ml N_2 bei 28°C und 740 Torr

8,54 mg Substanz: 3,37 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{16}H_{18}Cl_3NO_3$ (378,70)

Ber.: 50,74 % C 4,79 % H 3,70 % N 28,09 % Cl

Gef.: 50,73 % C 4,76 % H 3,53 % N 27,80 % Cl

4-Pyrrolidino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49b)

3,1 g 4-Pyrrolidino-3-penten-2-on (48b) werden in wenig Benzol angeschlämmt und dann (eventuell Kühlung) unter Umschwenken mit 2,94 g Chloral langsam versetzt. Es tritt Erwärmung und Lösung aller Substanz zu einem klaren rotbraunen Sirup ein. Die nach einstündigem Stehen durchkristallisierte Masse wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton erhält man eine farblose Substanz vom Schmp. 126°C (Zersetzung).

Ausbeute: 2,8 g (47 % der Theorie)

4,160 mg Substanz: 6,751 mg CO_2 2,003 mg H_2O

4,188 mg Substanz: 0,172 ml N_2 bei 27,6°C und 727 Torr

10,29 mg Substanz: 7,48 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{11}H_{16}Cl_3NO_2$ (300,6)

Ber.: 43,95 % C 5,36 % H 4,66 % N 35,39 % Cl

Gef.: 44,29 % C 5,39 % H 4,46 % N 35,40 % Cl

4-Dimethylamino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49c)

2,54 g 4-Dimethylamino-3-penten-3-on (48c) werden in der eben nötigen Menge Aceton gelöst und unter Umschwenken in Eiswasser mit 2,94 g Chloral versetzt. Beim Herausnehmen aus dem Eis tritt sogleich klare Lösung ein, und Kratzen mit dem Spatel bewirkt Kristallisation. Der Geruch des Chlorals ist nicht mehr wahrzunehmen. Nach halbstündigem Stehen in Eis wird abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen, wobei eine farblose Substanz hinterbleibt.

Zweimalige Umkristallisation aus Aceton ergibt Kristalle, die bei 123°C unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 3,3 g (60 % der Theorie)

4,852 mg Substanz: 7,023 mg CO_2 2,219 mg H_2O

4,780 mg Substanz: 0,218 ml N_2 bei 28°C und 737,0 Torr

9,16 mg Substanz: 5,03 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_9H_{14}Cl_3NO_2$ (274,6)

Ber.: 39,37 % C 5,14 % H 5,10 % N 38,74 % Cl

Gef.: 39,50 % C 5,12 % H 5,01 % N 38,70 % Cl

4-Diäthylamino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49d)

Zu einer Mischung von 3,1 g 4-Diäthylamino-3-penten-2-on (48d) und 3 ml Aceton werden unter Kühlung in Eiswasser und Umrühren 2,94 g Chloral zugegeben. Nach etwa 15 Minuten wird aus dem Eis genommen und 24 Stunden bei Raumtempera= tur stehengelassen. Die jetzt gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen.

Nach einer Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff liegt ein farbloses Pulver vom Schmp. 100°C vor (Zersetzung).

Ausbeute: 1,5 g (25 % der Theorie)

5,608 mg Substanz: 8,956 mg CO_2 2,952 mg H_2O

3,130 mg Substanz: 0,129 ml N_2 bei 26,9°C und 734 Torr

6,09 mg Substanz: 3,06 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{11}H_{18}Cl_3NO_2$ (302,64)

Ber.: 43,65 % C 6,00 % H 4,63 % N 35,15 % Cl

Gef.: 43,58 % C 5,89 % H 4,53 % N 35,46 % Cl

Umsetzung von (49a) mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan (50)

1,9 g 3-Morpholino-6,6,6-trichlor-5-hydroxy-2-hexen-1-phenyl-1-on (49a) werden mit 0,6 g Phenylisocyanat in etwa 1 ml Aceton 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Aceton verbleibt ein farbloses Pulver, das nach einer Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Äther bei 122°C unter Zersetzung schmilzt.

Ausbeute: 1,7 g (68 % der Theorie)

5,608 mg Substanz: 11,431 mg CO_2 2,365 mg H_2O

8,742 mg Substanz: 0,438 ml N_2 bei 26,5°C und 729 Torr

12,73 mg Substanz: 4,32 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{23}H_{23}Cl_3N_2O_4$ (497,81)

Ber.: 55,49 % C 4,66 % H 5,63 % N 21,37 % Cl

Gef.: 55,62 % C 4,72 % H 5,47 % N 21,61 % Cl

Umsetzung von (49c) mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan (51)

2,75 g 4-Dimethylamino-7,7,7-trichlor-6-hydroxy-3-hepten-2-on (49c) werden in einer Benzolanschlämmung mit der äquimolaren Menge Phenylisocyanat (1,2 g) etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis der Geruch des Isocyanates nicht mehr wahrnehmbar ist. Der braune Brei wird jetzt am Wasserstrahlvakuum abgesaugt und mit Methylenchlorid gut gewaschen, da eine Umkristallisation des Produktes wegen Zersetzung nicht möglich ist.

Die farblose Substanz schmilzt bei 126-28°C unter Zersetzung.

Ausbeute: 2,7 g (69 % der Theorie)

4,898 mg Substanz: 8,745 mg CO_2 2,145 mg H_2O

5,536 mg Substanz: 0,346 ml N_2 bei 27,2°C und 729 Torr

9,00 mg Substanz: 3,84 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{16}H_{19}Cl_3N_2O_3$ (393,72)

Ber.: 48,81 % C 4,86 % H 7,12 % N 27,02 % Cl

Gef.: 48,72 % C 4,90 % H 6,82 % N 27,17 % Cl

N-Methyl-3,5-dibenzoyl-4-trichlormethyl-1,4-dihydropyridin (44)

9,66 g 3-Methylamino-2-propen-1-phenyl-1-on (33) werden mit 17,65 g frisch destilliertem Chloral 8 Stunden in Benzol gekocht. Die beim Abkühlen auskristallisierte Substanz wird abgenutscht und dann mit warmem Methanol das vorwiegend entstandene Addukt (43c) herausgewaschen. Wird der verbleibende Rückstand aus Aceton umkristallisiert, so resultieren farblose Nadeln vom Schmp. 275°C.

Ausbeute: 1,1 g (9 % der Theorie)

4,689 mg Substanz: 10,281 mg CO_2 1,615 mg H_2O

4,068 mg Substanz: 0,114 ml N_2 bei 25,5°C und 732 Torr

9,66 mg Substanz: 5,17 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

$C_{21}H_{16}Cl_3NO_2$ (420,73)

Ber.: 59,95 % C 3,83 % H 3,33 % N 25,29 % Cl

Gef.: 59,83 % C 3,85 % H 3,08 % N 26,07 % Cl

3,5-Dibenzoyl-1,4-dihydropyridin (56a)

2,95 g 3-Amino-2-propen-1-phenyl-1-on (29) werden mit 0,3 g Paraformaldehyd zusammengeschmolzen. Der dabei entstehende gelbe, zähflüssige Sirup wird mit konzentrierter Salzsäure aufgenommen (Rotfärbung). Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein gelber, flockiger Niederschlag, der abgesaugt

und mit Wasser und heißem Äthanol gewaschen wird. Zweifache Umkristallisation aus Tetrahydrofuran oder Aceton ergibt gelbe Nadeln vom Schmp. 250-52°C.

Ausbeute: 0,7 g (24 % der Theorie)

4,433 mg Substanz: 12,774 mg CO_2 2,109 mg H_2O

4,179 mg Substanz: 0,180 ml N_2 bei 28,4°C und 737 Torr

$C_{19}H_{15}NO_2$ (289,32)

Ber.: 78,87 % C 5,23 % H 4,84 % N

Gef.: 78,64 % C 5,32 % H 4,73 % N

N-Methyl-3,5-diacetyl-1,4-dihydropyridin (56b)

Werden 10,0 g 4-Methylamino-3-penten-2-on (30) in 10 ml Wasser, das 0,2 g Kaliumcarbonat gelöst enthält, mit 7,5 ml 40-prozentiger wäßriger Formaldehydlösung versetzt, so tritt sogleich unter Farbänderung von gelb nach rot starke Erwärmung ein. Wird noch eine Stunde auf dem Wasserbad weitererhitzt, erhält man nach dem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht einen Niederschlag aus Nadeln von der Farbe der Lösung.

Feinvakuumsublimation und zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton/Äther ergibt gelbe Nadeln vom Schmp. 155°C, nach Sublimation 155°C.

Ausbeute: 1,3 g (14 % der Theorie)

3,395 mg Substanz: 8,311 mg CO_2 2,207 mg H_2O

3,700 mg Substanz: 0,263 ml N_2 bei 26,2°C und 729 Torr

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,21)

Ber.: 67,02 % C 7,31 % H 7,82 % N

Gef.: 66,80 % C 7,28 % H 7,78 % N

N-Methyl-3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridin (56c)

Werden 8,1 g 3-Methylamino-2-propen-1-phenyl-1-on (33) und 1,5 g Paraformaldehyd im offenen Gefäß zusammengeschmolzen und längere Zeit (15 Min.) dabei belassen, so erfolgt, nach dem Versetzen der erhaltenen Schmelze mit Aceton, Kristallisation. Es wird abgenutscht und mit wenig Aceton gewaschen. Die dabei verbleibenden gelben Nadeln haben nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton einen Schmp. von 172°C.

Ausbeute: 1,5 g (20 % der Theorie)

2,275 mg Substanz: 6,631 mg CO_2 1,155 mg H_2O

5,135 mg Substanz: 0,222 ml N_2 bei 26,5°C und 726 Torr

$C_{20}H_{17}NO_2$ (303,34)

Ber.: 79,18 % C 5,65 % H 4,62 % N

Gef.: 79,54 % C 5,68 % H 4,70 % N

Das gleiche Produkt entsteht auch beim Kochen von (33) mit Paraformaldehydlösung im Salzsauren in ähnlicher Ausbeute.

3,5-Dibenzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin (56d)

4,5 g 3-Amino-2-propen-1-phenyl-1-on (29) werden mit 3,2 g Benzaldehyd unter Zusatz eines Tropfens Triton B in 20 ml Methanol fünf Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Der entstandene gelbe Niederschlag wird nach dem Absaugen mit wenig Methanol gewaschen.

Zweimalige Umkristallisation aus Aceton/Äther erbringt gelbe feinkristalline Substanz vom Schmp. 246-48°C.

Ausbeute: 0,9 g (16 % der Theorie)

3,690 mg Substanz: 11,070 mg CO_2 1,718 mg H_2O

3,055 mg Substanz: 0,111 ml N_2 bei 32,7°C und 733 Torr

$C_{25}H_{19}NO_2$ (365,41)

Ber.: 82,17 % C 5,24 % H 3,83 % N

Gef.: 81,87 % C 5,21 % H 3,91 % N

N-Methyl-3,5-dibenzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin (56e)

Werden 4,8 g 3-Methylamino-2-propen-1-phenyl-1-on (33) in 20 ml Benzol mit 3,15 g frisch destilliertem Benzaldehyd unter Rückfluß gekocht, so entsteht anfangs klare Lösung, aus der nach etwa 5 Stunden feine Nadeln ausfallen. Der Niederschlag nimmt noch zu, wenn man drei Tage weiterer= hitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Benzol ge= waschen.

Zweimalige Umkristallisation aus einem zu gleichen Teilen aus Chloroform und Methanol bestehenden Gemisch ergibt feine zitronengelbe Nadeln vom Schmp. 222°C.

Ausbeute: 4,4 g (77 % der Theorie)

5,136 mg Substanz: 15,500 mg CO_2 2,599 mg H_2O

3,051 mg Substanz: 0,102 ml N_2 bei 28,7°C und 743,5 Torr

$C_{26}H_{21}NO_2$ (379,44)

Ber.: 82,29 % C 5,58 % H 3,69 % N

Gef.: 82,36 % C 5,66 % H 3,70 % N

1,5-Di-(methylamino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57a)

5,0 g 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) werden zusammen mit 1,5 g Paraformaldehyd unter Zusatz eines Tropfens Triton B 20 Stunden in 50 ml Benzol am Rückfluß gekocht. Jetzt wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbleibende braune Sirup für mehrere Tage zur Kristallisation gestellt.

Die gebildeten Platten oder Nadeln werden abgesaugt und auf der Fritte mit Aceton gewaschen. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton werden farblose sechseckige Platten vom Schmp. 192°C erhalten.

Ausbeute: 0,8 g (15 % der Theorie)

2,228 mg Substanz: 5,152 mg CO_2 1,733 mg H_2O

4,345 mg Substanz: 0,517 ml N_2 bei 24,8°C und 734,5 Torr

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,27)

Ber.: 62,83 % C 8,63 % H 13,32 % N

Gef.: 63,10 % C 8,70 % H 13,18 % N

1,5-Di-(methylamino)-2,4-dibenzoyl-1,4-dipenten (57b)

8,05 g 3-Methylamino-2-propen-1-phenyl-1-on (33) werden mit 10 ml Aceton und 3,75 ml 40-prozentiger Formaldehydlösung versetzt und unter Zusatz eines Körnchens Kaliumcarbonat einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die goldgelbe Suspension wird abgesaugt und die Substanz mit wenig Aceton gewaschen.

Zweimalige Umkristallisation aus Aceton liefert farblose Nadeln vom Schmp. 195°C.

Ausbeute: 3,3 g (40 % der Theorie)

4,110 mg Substanz: 11,341 mg CO_2 2,465 mg H_2O

855 mg Substanz*): 52,50 ml 0,1 n HCl entspr. 73,60 mg N_2

$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334,40)

Ber.: 75,42 % C 6,63 % H 8,38 % N

Gef.: 75,30 % C 6,71 % H 8,60 % N

1,5-Di-(p-chloranilino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57c)

2,0 g 4-(p-Chloranilino)-3-buten-2-on (58) werden in etwa 40 ml Methanol unter Zusatz eines Körnchens Kaliumcarbonat mit 0,3 g Paraformaldehyd 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die entstandenen Kristalle werden nach dem Erkalten abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Zweifache Umkristallisation aus Aceton ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 228°C. Ausbeute: 0,6 g (30 % der Theorie)

2,668 mg Substanz: 6,110 mg CO_2 1,208 mg H_2O

3,732 mg Substanz: 0,241 ml N_2 bei 28,4°C und 732 Torr

$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_2$ (405,5)

Ber.: 62,27 % C 5,43 % H 6,91 % N

Gef.: 62,49 % C 5,07 % H 7,04 % N

1,5-Di-(p-toluidino)-2,4-diacetyl-1,4-dipenten (57d)

3,5 g 4-(p-Toluidino)-3-buten-2-on (59) werden mit 0,6 g Paraformaldehyd in Xylol 20 Stunden bei leichtem Sieden gehalten. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels am Wasser=

---

*) Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl, Medicus-Poethke, Kurze Anleitung zur Maßanalyse, Verlag Th.Steinkopff, Dresden und Leipzig, 15.Aufl. 1958, S.75

strahlvakuum wird der kristalline Rückstand auf einer Fritte mehrfach mit heißem Methanol ausgewaschen. Die so ungelöst gebliebene Substanz ergibt nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton farblose Prismen vom Schmp. 217-19°C.

Ausbeute: 1,2 g (33 % der Theorie)

5,034 mg Substanz: 14,012 mg CO_2 3,391 mg H_2O

2,381 mg Substanz: 0,172 ml N_2 bei 27,6°C und 740,5 Torr

$C_{23}H_{26}N_2O_2$ (362,45)

Ber.: 76,21 % C 7,23 % H 7,73 % N

Gef.: 75,96 % C 7,54 % H 7,99 % N

1,5-Di-(methylamino)-2,4-diacetyl-3-phenyl-1,4-dipenten (58)

5,0 g 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) werden mit 5,3 g Benzaldehyd drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. In dem rotbraunen Sirup sind feine Kristalle vorhanden, die abgesaugt und mit Aceton von anhaftenden Verunreinigungen befreit werden. Bei dreimaliger Umkristallisation aus Acetonitril fallen farblose Nadeln vom Schmp. 168°C an.

Ausbeute: 0,4 g (6 % der Theorie)

3,742 mg Substanz: 9,769 mg CO_2 2,588 mg H_2O

4,462 mg Substanz: 0,406 ml N_2 bei 31,7°C und 723 Torr

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ (286,36)

Ber.: 71,30 % C 7,74 % H 9,78 % N

Gef.: 71,24 % C 7,74 % H 9,82 % N

4-N-Methyl-N-hydroxymethyl-3-buten-2-on (60)

23,0 g frisch destilliertes (!) 4-Methylamino-3-buten-2-on (30) werden mit der äquimolaren Menge (6,9 g) Paraformaldehyd verrührt. Unter zunehmender Erwärmung (eventuell Kühlen erforderlich) tritt Auflösung zu einem rotbraunen Sirup ein, der nach etwa 5- bis 10-minütigem Rühren spontan zu kristallisieren beginnt. Es ist zweckmäßig, jetzt etwas Aceton zuzusetzen, um ein Verbacken zu verhindern. Nach dem Erkalten wird die Kristallmasse abgenutscht und mit möglichst wenig trockenem Aceton gewaschen, bis die weiße Farbe des Rohproduktes erscheint.
Zweimalige Umkristallisation aus Aceton (Badtemp. um 65°C) ergibt hygroskopische, farblose Nadeln oder Balken vom Schmp. 92°C.
Ausbeute: 22,8 g (77 % der Theorie)
3,438 mg Substanz: 7,075 mg CO_2 2,769 mg H_2O
4,166 mg Substanz: 0,415 ml N_2 bei 27,4°C und 729 Torr
$C_6H_{11}NO_2$ (129,16)

Ber.:	55,90 % C	8,59 % H	10,85 % N
Gef.:	56,16 % C	8,94 % H	10,86 % N

4-N-Methyl-N-chlormethyl-3-buten-2-on (61)

Eine Lösung von 0,5 g 4-N-Methyl-N-hydroxymethyl-3-buten-2-on (60) in 800 ml absolutem Äther wird unter trockenem Stickstoff tropfenweise mit einer Mischung aus 50 ml absolutem Äther und etwa dem Dreifachen der benötigten Menge an Phosphortrichlorid versetzt und dabei gerührt. Die entstehende weißgelbe, flockige Fällung wird nach 5 Stunden

abgesaugt und mit absolutem Äther gründlich gewaschen. Nach dem Trocknen am Hochvakuum verbleibt ein lockeres, äußerst hygroskopisches Pulver von gleicher Farbe.

Ausbeute: 0,565 g (99 % der Theorie)

$C_6H_{10}Cl\,NO$

113 mg Substanz ergeben nach Auflösen in 20 ml Wasser beim Fällen mit 0,1 n Silbernitratlösung 92 mg Silberchlorid, was einem Chloridgehalt von 85 % der Theorie entspricht.

4-Methylamino-3-methyl-3-penten-2-on (47)

Durch eine Mischung von 114 g Methylacetylaceton und 200 ml Toluol, die 0,2 g p-Toluolsulfonsäure gelöst enthält, wird unter Kochen am Wasserabscheider trockenes Methylamin solange durchgeleitet, bis die errechnete Menge Wasser herausdestilliert ist. Jetzt wird das Lösungsmittel abgedampft und der verbleibende braunrote Sirup, in Methylenchlorid gelöst, über eine Säule aus neutralem Aluminiumoxid gegeben, wobei völlige Reinigung erfolgt. Der nach erneutem Eindampfen des Filtrates erhaltene farblos bis schwach gelb gefärbte Sirup ist schnell zu balkenartigen Kristallen durchkristallisiert, die nach Waschen mit Petroläther bei 39-41°C schmelzen.

Ausbeute: 55 g (43 % der Theorie)

3,745 mg Substanz: 9,093 mg CO_2 3,483 mg H_2O

5,416 mg Substanz: 0,544 ml N_2 bei 28,7°C und 736 Torr

$C_7H_{13}NO$ (127,18)

Ber.: 66,10 % C 10,30 % H 11,01 % N

Gef.: 66,26 % C 10,41 % H 11,01 % N

1-Methylamino-1-penten-4,4-dimethyl-3-on (31)

75 g des nach Benary[16] hergestellten Natriumsalzes des Oxymethylenpinakolins werden zusammen mit 30 g Methylamin=hydrochlorid in 200 ml Alkohol 2 Tage lang kräftig gerührt. Danach wird von dem entstandenen Natriumchlorid abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden zuerst am Wasserstrahlvakuum eingeengt und der ver=bleibende rotbraune Sirup dann der zweimaligen Feinvakuum=destillation unterworfen.

Schwachgelbe, stark lichtbrechende, ölige Flüssigkeit vom

$Sdp._{0,2}$ = 38-40°C

n_D^{22} = 1,5138 Ausbeute: 33 g (47 % der Theorie)

4,105 mg Substanz: 10,126 mg CO_2 3,865 mg H_2O

3,173 mg Substanz: 0,308 ml N_2 bei 26,0°C und 729,5 Torr

$C_8H_{15}NO$ (141,21)

Ber.: 68,04 % C 10,71 % H 9,92 % N

Gef.: 67,32 % C 10,54 % H 10,64 % N

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Böhme. Für die großzügige Unterstützung und seinen stets hilfreichen Rat möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Böhme herzlich danken.

Lebenslauf

Als Sohn des Lehrers Johann Willinger und seiner Ehefrau Karoline, geb. Beck, wurde ich am 6. Juni 1939 in Gottowitz/Reg.-Bezirk Karlsbad geboren. Nach der Vertreibung aus der Heimat im Sommer 1946 wurde ich im Herbst desselben Jahres in unserem neuen Wohnort Melsungen bei Kassel eingeschult. Hier konnte ich, im Anschluß an die dreieinhalbjährige Grundschulzeit, nach dem Besuch des Realgymnasiums im März 1959 die Reifeprüfung ablegen.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Rosen-Apotheke in Melsungen bei Herrn Pharmazierat W. Dabelow schloß ich im März 1961 in Kassel mit der pharmazeutischen Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn und beendete es am 13. April 1964 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung. Im Anschluß daran arbeitete ich ein halbes Jahr lang als Kandidat in meiner Lehrapotheke. Anfang Februar 1965 begann ich die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg, wo ich seit April 1966 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe. Im April 1965 heiratete ich Evelyn Freihöfer aus Ratibor/OS.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Kating, Kessler, List, Mahr, Musso, Schmid, Schmitz, Severin, Siegert, Stachel, v. Stosch, Walcher, Zinner.